

Departement für Nutztiere  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Vorsteher: Prof. Dr. med. vet. Heinrich Bollwein

**Haarcortisolkonzentrationen bei neugeborenen Kälbern von gesunden  
und kranken Kühen**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Fabienne Schubnell**

Tierärztin

von Winterthur ZH

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. h. c. Ueli Braun, Referent

PD Dr. rer. nat. Tina Maria Binz, Korreferentin

**2020**



## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>6</b>
<b>2. SUMMARY</b>	<b>7</b>
<b>3. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</b>	<b>8</b>
<b>4. LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>9</b>
4.1. Nachweismöglichkeiten von Cortisol	9
4.2. Einfluss von Stress	9
4.2.1. Einfluss von Stress auf die Cortisolkonzentration bei Rindern	9
4.2.2. Einfluss von Stress auf die Haarcortisolkonzentration beim Menschen	10
4.3. Einfluss von Erkrankungen auf die Haarcortisolkonzentration	10
4.3.1. Einfluss von Erkrankungen auf die Haarcortisolkonzentration bei Rindern	10
4.3.2. Einfluss von Erkrankungen auf die Haarcortisolkonzentration beim Menschen	11
4.4. Einfluss des Alters auf die Cortisolkonzentration bei Rindern	11
4.5. Vorgeburtliche Beeinflussung von Jungtier und Kind	12
4.5.1. Auswirkungen von Stress auf das ungeborene Jungtier	12
4.5.2. Auswirkungen von Stress während der Schwangerschaft auf den Fetus	14
4.5.3. Auswirkungen von Erkrankungen während der Trächtigkeit auf das Jungtier	16
4.5.4. Auswirkungen von Erkrankungen während der Schwangerschaft auf den menschlichen Fetus	16
4.5.5. Einfluss von synthetischen Glukokortikoiden während der Trächtigkeit	18
4.6. Übertragung von Cortisol von der Mutter auf den Fetus	19
4.7. Einfluss von Erkrankungen auf Gewicht und Grösse der Nebennieren	21
<b>5. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>22</b>
5.1. Tiere	22
5.1.1. Gruppe 1: Untersuchungen bei 20 neugeborenen Kälbern und deren 19 gesunden Mütter	22
5.1.2. Gruppe 2: Untersuchungen bei 22 neugeborenen Kälbern und deren 21 Mütter mit einer Erkrankung während der Gravidität	23
5.1.3. Gruppe 3: Untersuchungen bei 51 totgeborenen bzw. unmittelbar nach der Geburt gestorbenen Kälbern und deren 49 Mütter	23

5.2. Haarproben	24
5.2.1. Entnahme der Haarproben	24
5.2.2. Zeitpunkt der Haarprobenentnahme	25
5.2.3. Haarcortisolbestimmung	25
5.3. Nebennieren	26
5.3.1. Entnahme der Nebennieren bei Kälbern der Gruppe 3	26
5.3.2. Cortisolbestimmung in den linken Nebennieren	26
5.3.3. Morphometrische und histologische Untersuchung der rechten Nebennieren	26
5.4. Statistik	27
5.5. Zusammenarbeit mit anderen Instituten	28
5.6. Tierversuchsbewilligung	28
<b>6. ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
6.1. Haarcortisolkonzentrationen	29
6.1.1. Gruppe 1: Untersuchungen bei 20 neugeborenen Kälbern und deren 19 gesunden Mütter	29
6.1.2. Gruppe 2: Untersuchungen bei 22 neugeborenen Kälbern und deren 21 Mütter mit einer Erkrankung während der Gravidität	30
6.1.3. Vergleich der Haarcortisolkonzentrationen der Gruppen 1 und 2 (Kühe und Kälber)	32
6.1.4. Gruppe 3: Untersuchungen bei 51 totgeborenen bzw. unmittelbar nach der Geburt gestorbenen Kälbern und deren 49 Mütter	32
6.2. Nebennieren der Kälber der Gruppe 3	35
6.2.1. Nebennierengewichte	35
6.2.2. Morphometrische Vermessung der rechten Nebennieren	35
6.2.3. Nebenbefunde der histologischen Untersuchung	36
6.2.4. Korrelationen zwischen Nebennierengewichten und Haarcortisolkonzentrationen	36
6.3. Haarcortisolkonzentrationen in Abhängigkeit von Rasse, Haarfarbe, Alter und Geschlecht	37
6.3.1. Rasse	37
6.3.2. Haarfarbe	38
6.3.3. Alter	39
6.3.4. Geschlecht	39

6.4. Einfluss der Körpertemperatur bei den gesunden Tieren der Gruppe 1	40
<b>7. DISKUSSION</b>	<b>42</b>
7.1. Haarcortisolkonzentrationen	42
7.1.1. Vergleich der Haarcortisolkonzentrationen mit der Literatur	42
7.1.2. Vergleich der Haarcortisolkonzentrationen von Kühen und ihren Kälbern	42
7.1.3. Haarcortisolkonzentrationen bei chronisch kranken Kühen der Gruppe 2 und ihren Kälbern	46
7.1.4. Vergleich von gesunden Kühen mit chronisch kranken Kühen der Gruppen 1 und 2	47
7.2. Nebennieren	48
7.2.1. Korrelationen zwischen Nebennierengewichten und Haarcortisolkonzentrationen	48
7.2.2. Einfluss von Stress und Erkrankungen auf das Nebennierengewicht	49
7.2.3. Corticomedulläres Verhältnis	49
7.2.4. Morphometrische Vermessung der rechten Nebenniere	50
7.2.5. Nebenbefunde der histologischen Untersuchung	50
7.3. Schlussfolgerungen	51
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>52</b>
<b>9. ANHANG</b>	<b>64</b>
9.1. Anhang 1 (Gruppe 2)	64
9.2. Anhang 2 (Gruppe 3)	69
<b>10. DANKSAGUNG</b>	
<b>11. CURRICULUM VITAE</b>	

## 1. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden die Haarcortisolkonzentrationen von gesunden und kranken Kühen sowie ihren neugeborenen Kälbern bestimmt. Die Haarcortisolkonzentrationen der 19 gesunden Kühe lagen zwischen 0.25 und 1.11 pg/mg ( $0.6 \pm 0.26$  pg/mg) und diejenigen ihrer 20 Kälber zwischen 6.26 und 48.10 pg/mg ( $31.0 \pm 12.27$  pg/mg; Differenz  $P < 0.01$ ). Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Kuh und Kalb. Die Haarcortisolkonzentrationen der 21 im letzten Trächtigkeitsdrittel chronisch kranken Kühe lagen zwischen LOD (unter der Nachweisgrenze des Geräts; 0.1 pg/mg) und 4.05 pg/mg (Median = 0.8 pg/mg) und die ihrer 22 Kälber zwischen 0.25 und 46.7 pg/mg ( $19.4 \pm 14.97$  pg/mg; Differenz  $P < 0.01$ ). Die Haarcortisolkonzentrationen der kranken Kühe (Median = 0.8 pg/mg) waren tendenziell höher als diejenigen der gesunden ( $0.6 \pm 0.26$  pg/mg; Differenz  $P = 0.06$ ). Die Kälber der kranken Kühe wiesen signifikant tiefere Haarcortisolkonzentrationen als diejenigen der gesunden auf ( $P < 0.01$ ).

Bei weiteren 49 Kühen und ihren 51 Kälbern wurden neben der Haarcortisolkonzentration die Nebennierengewichte des Kalbes bestimmt und die Nebennierenzonen vermessen. Es konnte für keinen der Parameter ein Unterschied zwischen den Kälbern von Kühen mit und ohne Erkrankung im letzten Trächtigkeitsdrittel gefunden werden. Die Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass die Kälber von chronisch kranken Kühen niedrigere Haarcortisolkonzentrationen aufweisen als diejenigen von gesunden.

## 2. SUMMARY

The goal of this study was to determine hair cortisol concentrations of newborn calves, born to clinically healthy or ill cows. First, the hair cortisol concentrations of the 20 calves from 19 healthy dams ranged from 6.26 to 48.10 pg/mg ( $31.0 \pm 12.27$  pg/mg) and from 0.25 to 1.11 pg/mg ( $0.6 \pm 0.26$  pg/mg), respectively ( $P < 0.01$ ). There was no significant correlation between cow and calf. Second, the hair cortisol concentrations of 22 calves from 21 cows that had been ill for at least three weeks during the last trimester of gestation ranged from 0.25 to 46.7 pg/mg ( $19.4 \pm 14.97$  pg/mg and from under LOD (Limit of detection; 0.1 pg/mg) to 4.05 pg/mg (median = 0.8 pg/mg) ( $P < 0.01$ ). The ill cows tended to have higher hair cortisol concentrations than the healthy cows ( $P = 0.06$ ). However, the calves from the ill cows had significantly lower concentrations than the calves from the healthy cows ( $P < 0.01$ ). Third, the hair cortisol concentrations of 51 calves and their 49 dams was measured. Additionally, for the calves, the weight and the zones of the adrenal glands were measured. The cows were divided into a *clinically healthy* group (3A) and a *ill in the last trimester of gestation* group (3B). The hair cortisol concentrations of the cows and their calves and the adrenal weights did not differ significantly between groups 3A and 3B. We concluded that newborn calves, born to chronically ill cows, have lower hair cortisol concentrations than calves born to clinically healthy cows.

### 3. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Erkrankungen sind Stress für den Körper eines Rindes und führen zu einer vermehrten Cortisolausschüttung (COMIN et al., 2013; BURNETT et al., 2015; MICHEL, 2016). Cortisol ist ein elementarer Teil der Stressreaktion und wichtig, um den Körper auf erhöhte Belastungen einzustimmen.

Bei verschiedenen Tierarten (ERIKSSON, 1984; LESAGE et al., 2001; GRÄBNER et al., 2009; DAHL et al., 2019) und dem Menschen (FIELD et al., 2006; NEPOMNASCHY et al., 2006; AL-HADDAD et al., 2019b) ist bekannt, dass sich Stress und Erkrankungen während der Trächtigkeit negativ auf den Fetus auswirken können. Beim Rind wurden bisher einige Untersuchungen durchgeführt, welche den Einfluss von Stress während der Trächtigkeit untersuchten (LAY et al., 1997; ARNOTT et al., 2012; MONTEIRO et al., 2016; DAHL et al., 2019). Die Auswirkungen von Stress während der Trächtigkeit waren vielfältig und reichten von geringerem Geburtsgewicht bis zu reduzierter Milchleistung im Erwachsenenalter. Wie sich Erkrankungen der Kuh auf das Kalb auswirken, ist noch wenig erforscht. LUNDBORG et al. (2003) brachten das Auftreten von Mastitis während der Trächtigkeit mit kleineren Kälbern in Verbindung. Im Weiteren wiesen Kälber von während der Trächtigkeit erkrankten Kühen ein höheres Risiko für eine respiratorische Erkrankung auf.

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob und wie sich chronischer, krankheitsbedingter Stress der Kuh auf die Haarcortisolkonzentration und die Nebennieren des ungeborenen Kalbes auswirkt. Dazu wurden 3 Versuche durchgeführt. Im ersten Versuch wurden die Haarcortisolkonzentrationen von während der Trächtigkeit gesunden Kühen und ihren neugeborenen Kälbern bestimmt. Im zweiten Versuch wurden die Haarcortisolkonzentrationen von chronisch kranken Kühen und ihren Kälbern analysiert. Im dritten Versuch wurden während der Geburt gestorbene Kälber und ihre Mütter untersucht, wobei bei den Kälbern ausser den Haarcortisolkonzentrationen auch die Nebennieren morphometrisch und histologisch beurteilt wurden. Letzteres wurde durchgeführt, da ältere Untersuchungen bei adulten Rindern eine Vergrösserung bzw. eine Gewichtszunahme der Nebennieren bei länger andauerndem Stress gezeigt haben (WILSON et al., 2002; BLUTKE et al., 2015).



## **4. LITERATURÜBERSICHT**

### **4.1. Nachweismöglichkeiten von Cortisol**

Cortisol wurde bisher in unterschiedlichen Substraten wie Blut (HERD, 1989; UETAKE et al., 2014), Urin (BEERDA et al., 1999; STEPHEN und LEDGER, 2006), Speichel (BEERDA et al., 1999; COPPOLA et al., 2006), Kot (ACCORSI et al., 2008) und in Haaren (ACCORSI et al., 2008) nachgewiesen. Sie unterscheiden sich bezüglich ihres Nachweisfensters. Im Blut können Cortisolkonzentrationen der letzten Stunden nachgewiesen werden, im Urin der letzten Woche und im Haar der letzten Monate. Die Cortisolkonzentrationen sind in den unterschiedlichen Matrices nicht direkt vergleichbar; sie scheinen aber dennoch zu korrelieren. DAVENPORT et al. (2006) stellten beim Vergleich der Cortisolkonzentrationen im Speichel und Haar von 20 adulten Rhesusaffen eine positive Korrelation fest. Das Gleiche wiesen BENNETT und HAYSEN (2010) in einer Studie mit 48 Hunden der Rassen Deutscher Schäfer und Labrador nach. Auch für Kot und Haar konnte eine positive Korrelation nachgewiesen werden (ACCORSI et al., 2008). Der Cortisolnachweis im Haar weist gegenüber demjenigen in Blut, Speichel, Kot und Urin einige Vorteile auf. Haarproben sind mit geringem Aufwand und relativ stressfrei zu entnehmen, zudem kann mit einer einmaligen Probe ein Langzeitwert bestimmt werden. Im Weiteren sind Haarproben viel weniger anfällig für zirkadian bedingte Schwankungen als beispielsweise Blutproben (MEYER und NOVAK, 2012). Rinderhaare brauchen ungefähr zwei Wochen, bis sie vom Follikel an die Hautoberfläche gewachsen sind (BURNETT et al., 2015). Das Haarwachstum ist beim Rind abhängig von der Lokalisation. An der Schulter und Hüfte von Milchkühen wachsen die Haare nur 0.03 bzw. 0.04 mm, am Schwanz dagegen 0.50 mm/Tag (BURNETT et al., 2014).

### **4.2. Einfluss von Stress**

#### **4.2.1. Einfluss von Stress auf die Cortisolkonzentration bei Rindern**

Zahlreiche Arbeiten haben gezeigt, dass exogener Stress bei Rinder zu einer Erhöhung der Cortisolkonzentration führt. Dazu gehören Transporte (PALME et al., 2000), Zwangsmassnahmen (HERD, 1989), Platzmangel (HEIMBÜRGE et al., 2019), Umzug vom Stall im Tal zur Alp (COMIN et al., 2011) und Hitze (MAIBAM et al., 2014). Das Gleiche konnte für endogenen Stress wie Milchproduktion (GHASSEMI NEJAD et al., 2019a; GHASSEMI NEJAD et al., 2019b), Schmerzen nach Kastration (CREUTZINGER et al., 2017; MARTI et al., 2018) und Hochträchtigkeit (ALAMEEN und ABDELATIF, 2012) gezeigt werden.

#### **4.2.2. Einfluss von Stress auf die Haarcortisolkonzentration beim Menschen**

Auch beim Menschen führt Stress in verschiedensten Formen zu erhöhten Cortisolkonzentrationen in den Haaren. Dies können psychische Belastungen, wie der Tod naher Verwandter (ULLMANN et al., 2016), Abschlussprüfungen (ULLMANN et al., 2016), Arbeitslosigkeit (DETTENBORN et al., 2010), Alkoholentzug (STALDER et al., 2010), Flucht und Integration in ein fremdes Land (MEWES et al., 2017) oder der Beginn eines neuen Lebensabschnitts, wie der Eintritt in die Schule (GROENEVELD et al., 2013), sein.

Das Gleiche konnte bei Personen mit körperlicher Belastung wie Ausdauerathleten (SKOLUDA et al., 2012) oder Schichtarbeitern (MANENSCHIJN et al., 2011) festgestellt werden.

#### **4.3. Einfluss von Erkrankungen auf die Haarcortisolkonzentration**

##### **4.3.1. Einfluss von Erkrankungen auf die Haarcortisolkonzentration bei Rindern**

Verschiedenste Erkrankungen können zu einer vermehrten Produktion von Cortisol führen. COMIN et al. (2013) untersuchten den Einfluss von Erkrankungen auf den Cortisolgehalt im Haar an 475 multiparaen Holsteinkühen. Als gesunde Kontrolltiere galten Kühe ohne klinische Symptome, welche vor mehr als 60 Tagen gekalbt hatten und weniger als 200'000 Zellen pro ml Milch aufwiesen. Die Untergruppen der unterschiedlichen Erkrankungen (subklinische Mastitis, akute klinische Mastitis, Metritis, Laminitis und Kühe mit mehreren Erkrankungen) wiesen alle signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen als die gesunde Kontrollgruppe auf. Dasselbe galt auch für die Gruppe der frisch gekalbt Kühe. BURNETT et al. (2015) unterstützten diese Befunde für klinische Erkrankungen; sie konnten aber für subklinische Endometritis keinen signifikanten Unterschied feststellen. MICHEL (2016) untersuchte im Rahmen seiner Masterarbeit monatlich die Haarcortisolkonzentrationen von Kühen. Dabei wies er bei Kühen, die im Vormonat erkrankt waren, signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen als bei im gleichen Zeitraum gesund gebliebenen Kühen nach. Bei den Erkrankungen handelte es sich um Mastitiden, chronische und akute Klauenprobleme, Aborte unbekannter Ursache, Kolik, Metritis, Endometritis und Pneumonie. Darüber hinaus wurde von MICHEL (2016) bei Kühen mit Fieber unbekannter Ursache eine signifikant höhere Haarcortisolkonzentration als bei gesunden fieberfreien Kühen festgestellt. Chronische Lahmheiten waren jedoch nach anderen Autoren (FISCHER-TENHAGEN et al., 2018) nicht mit signifikant erhöhten Haarcortisolkonzentrationen vergesellschaftet.

#### **4.3.2. Einfluss von Erkrankungen auf die Haarcortisolkonzentration beim Menschen**

Bei Frauen mit Endometriose waren die Haarcortisolkonzentrationen signifikant höher als bei solchen ohne diese Erkrankung (VAN AKEN et al., 2018). Ebenso waren chronische Schmerzen mit erhöhten Haarcortisolkonzentrationen verbunden (VAN UUM et al., 2008).

STEUDTE et al. (2011) stellten bei Menschen mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) eine signifikant höhere Haarcortisolkonzentration als bei traumatisierten Personen aus demselben Krisengebiet ohne PTBS fest. Andere Studien, welche Personen mit und ohne PTBS untersuchten, fanden hingegen keinen Unterschied oder gar eine Reduktion der Haarcortisolkonzentration (STEUDTE et al., 2013; MEWES et al., 2017).

Laut einer neueren Übersichtsarbeit (WESTER und VAN ROSSUM, 2015) wurden auch folgende Erkrankungen mit erhöhten Haarcortisolkonzentrationen in Verbindung gebracht:

Cushing Syndrom, Fettleibigkeit, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Traumen, Depressionen und bipolare Störungen. Keine Assoziationen wurden jedoch für andere chronische Erkrankungen wie Neoplasien oder Lungenerkrankungen festgestellt (MANENSCHIJN et al., 2013).

#### **4.4. Einfluss des Alters auf die Cortisolkonzentration bei Rindern**

Die Haarcortisolkonzentrationen von neugeborenen Kälbern sind aufgrund der Untersuchungen von COMIN et al. (2008) physiologischer Weise höher als diejenigen von älteren Kälbern und Kühen. Die Autoren untersuchten die Haarcortisolkonzentrationen bei 21 Kälbern am Tag der Geburt und 6 Monate später. Ebenso bestimmten sie die Haarcortisolkonzentrationen von 257 Kühen. Bei Geburt wiesen die Kälber Haarcortisolkonzentrationen von  $24.30 \pm 2.18$  pg/mg auf. Bis zum Alter von 6 Monaten sanken die Haarcortisolkonzentrationen auf  $5.90 \pm 0.56$  pg/mg ab; sie waren aber immer noch signifikant höher als diejenigen von Kühen ( $3.96 \pm 0.16$  pg/mg). Auch GONZÁLEZ-DE-LA-VARA et al. (2011) fanden bei Kälbern höhere Haarcortisolkonzentrationen als bei adulten Tieren.

Ebenso wurde im Blut von neugeborenen Kälbern eine rapide Abnahme des Cortisols beobachtet. So sanken die Cortisolkonzentrationen von  $119.03 \pm 205.87$  ng/ml, gemessen 6 Stunden nach der Geburt, auf  $53.30 \pm 112.06$  ng/ml einen Tag bzw. auf  $8.32 \pm 10.88$  ng/ml zwei Tage nach der Geburt (UETAKE et al., 2014). Bei Kühen wurden altersabhängig ansteigende Cortisolkonzentrationen festgestellt (BURNETT et al., 2015). Die Autoren wiesen bei multiparen Kühen eine signifikant höhere Haarcortisolkonzentration als bei Erstkalbinnen nach.

Wenn jedoch nur die am Tag der Geburt entnommenen Haarproben verglichen wurden, bestand kein signifikanter Unterschied.

#### **4.5. Vorgeburtliche Beeinflussung von Jungtier und Kind**

##### **4.5.1. Auswirkungen von Stress auf das ungeborene Jungtier**

Beim Rind wurden die Auswirkungen von Stress durch Hitze während des letzten Trächtigkeitsdrittels auf das Kalb in verschiedenen Studien untersucht (TAO et al., 2012; MONTEIRO et al., 2016; DAHL et al., 2019). Die Studien wurden im Sommer in Kalifornien durchgeführt, wobei die mit Hitzestress belasteten Gruppen nur Schattenplätze zur Verfügung hatten, während die Kontrollgruppen zusätzliche Kühlung durch Wassersprinkler und Ventilatoren erhielten. Die Kälber von Hitzestress belasteten Kühen waren bei der Geburt leichter, im ersten Lebensjahr kleiner und sie produzierten in ihrer ersten Laktation durchschnittlich 5 kg weniger Milch pro Tag als die Kälber der Kontrollgruppe (MONTEIRO et al., 2016; DAHL et al., 2019). Im Weiteren mussten mehr Kälber aus der hitzebelasteten Gruppe vor der ersten Trächtigkeit wegen Krankheit, Missbildung oder Kümmeren ausgemerzt werden (MONTEIRO et al., 2016). Die vorgeburtlich hitzestressierten Kälber wiesen eine tiefere Gesamtprotein- und Serumimmunglobulin-G-Konzentration (IgG) auf, obschon die Kolostrumqualität durch den Hitzestress nicht beeinflusst wurde (TAO et al., 2012). Die Plasmacortisolkonzentrationen der Kühe in der Galtphase und der Kälber nach der Geburt unterschieden sich zwischen der hitzestressierten- und der Kontrollgruppe nicht signifikant.

LAY et al. (1997) untersuchten die Auswirkung von Transportstress auf die ungeborenen Feten von Zebus. Die Versuchsgruppe (n = 6) wurde an den Tagen 60, 80, 100, 120 und 140 der Trächtigkeit in einem Viehwagen über eine Strecke von 24.2 km transportiert, dort ausgeladen und nach 1 Stunde Pause zurückgefahren. Die Kontrollgruppe (n = 6) musste nur durch den Treibgang und zurück auf die Weide gehen. Die Zebukälber wurden am 266. Trächtigkeitstag (normale Trächtigkeitsdauer 292 Tage, PLASSE et al., 1968) per Kaiserschnitt geboren und unmittelbar darauf euthanasiert. Die Kälber der transportgestressten Kühe waren signifikant schwerer und wiesen schwerere Nebennieren und Hypophysen auf als die Kälber der Kontrollgruppe. Die relativen, auf das Körpergewicht bezogenen Nebennierengewichte unterschieden sich jedoch zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die relativen Hypophysengewichte waren bei den Kälbern mit Transportstress signifikant grösser. Die Cortisolkonzentrationen im Blut waren bei den transportgestressten Kälbern tendenziell niedriger, während die

ACTH-Konzentrationen tendenziell höher als bei den Kontrollen waren. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Auch ohne künstlich erzeugten Stress in der Trächtigkeit wurden Korrelationen zwischen den Plasmacortisolkonzentrationen von Kuh und Kalb festgestellt (UETAKE et al., 2014). Die Autoren untersuchten die Cortisolkonzentrationen im Plasma von 8 trächtigen Kühen und nach der Geburt von den neugeborenen Kälbern. Sie kamen zu folgendem Schluss: Je höher das Plasmacortisol der Kuh vor der Geburt war, desto höher war es auch beim frischgeborenen Kalb. Die ebenfalls gemessene Cortisolkonzentration im Kolostrum korrelierte nicht mit den Plasmacortisolkonzentrationen von Kuh und Kalb.

In einer Übersichtsarbeit (GRÄBNER et al., 2009) wurde der Einfluss von pränatalem Stress bei Schweinen, Schafen und Ziegen zusammengefasst. Bei Schweinen führte pränataler Stress durch Umgruppierungen zu erhöhtem Explorationsverhalten (Beschnuppern, Anstossen, Beissen) der Nachkommen gegenüber Artgenossen beim Absetzen. Als Adulte zeigten diese Tiere erhöhte Unruhe während der Gravidität und waren aggressiver zum eigenen Nachwuchs.

Lämmer von Schafen, die während der Trächtigkeit ohne Sozialpartner gehalten wurden, wiesen in Verhaltenstests ein stärkeres Explorationsverhalten als pränatal nicht gestresste Lämmer auf. Im Weiteren waren die Plasmacortisolkonzentrationen bei den Lämmern erhöht. Bei Zickleins, welche pränatalem Transport und Isolationsstress ausgesetzt waren, waren die Plasmacortisolkonzentrationen im Vergleich zu ungestressten neugeborenen Ziegen bei Geburt erhöht und 2 Tage später erniedrigt. Die Autoren kamen zum Schluss, dass pränataler Stress zu einer Veränderung der HPA-Achse führt, was Auswirkungen bis ins Erwachsenenalter haben kann (GRÄBNER et al., 2009).

Bei Meerschweinchen beeinflusste Stress während der Trächtigkeit die Aktivität der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse längerfristig. Bei Jungtieren von während der Trächtigkeit gestressten Meerschweinchen war die basale Serumcortisolkonzentration 75 Tage nach der Geburt höher als bei Jungtieren von ungestressten Kontrollen. Nach einer Injektion von ACTH oder nach Stresseinwirkung durch Lichtimpulse wiesen die Jungtiere gestresster Mütter höhere Plasmacortisolkonzentrationen auf als die Jungtiere der Kontrollen (KAPOOR und MATTHEWS, 2005).

In einer Übersichtsarbeit (DAHL et al., 2019) wurden verschiedene Studien zusammengefasst, bei denen Hitzestress während der Trächtigkeit beim Rind untersucht wurde. Hitzestress in der Trächtigkeit führte neben den oben beschriebenen negativen Auswirkungen auf die Kälber auch zu einer gewissen vorgeburtlichen Anpassung an die gegebenen Umweltbedin-

gungen. Bei Geburt zeigten die Kälber von hitzestressierten Kühen eine höhere Körpertemperatur als die Kälber von Müttern ohne Hitzestress. Dieser Unterschied glich sich erst nach 28 Tagen aus. Im Erwachsenenalter konnte kein Unterschied bezüglich der Rektaltemperatur zwischen den Gruppen mehr gefunden werden. Wurden diese nun adulten Tiere aber einem achtstündigen akuten Hitzestress ausgesetzt, so stieg die Rektaltemperatur von *in utero* nicht gestressten Rindern an, während diejenige der gestressten normal blieb. Letztere konnten mehr Hitze über die Haut abgeben, so dass ihre Körpertemperatur nicht anstieg (DAHL et al., 2019).

#### **4.5.2. Auswirkungen von Stress während der Schwangerschaft auf den Fetus**

Verschiedene Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Stress in der Schwangerschaft Auswirkungen auf die Gesundheit des ungeborenen Kindes haben kann. In einer Studie mit 174 schwangeren Frauen waren pränatale Ängste und Stress der Mutter beim Kind im ersten Lebensjahr mit mehr Haut-, Atemwegs- und Allgemeinerkrankungen als bei Kindern von ungestressten Müttern verbunden (BEIJERS et al., 2010). Ebenso mussten bei den genannten Kindern in diesem Zeitraum mehr Antibiotika eingesetzt werden. COOKSON et al. (2009) assoziierten vorgeburtliche Ängste mit einer erhöhten Anfälligkeit für Asthma des Kindes. Stress während der Schwangerschaft beeinflusste auch die spätere Entwicklung der Kinder. Erhöhter pränataler Stress wurde mit reduzierten feinmotorischen Fähigkeiten und einem schwierigeren und aktiveren Temperament in Verbindung gebracht (HASELBECK et al., 2017). Allerdings waren die grobmotorischen Fähigkeiten im Alter von fünf Monaten besser als bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft wenig oder ungestresst waren (HASELBECK et al., 2013).

Schwangere Frauen mit einer erhöhten Cortisolkonzentration während der ersten drei Wochen Schwangerschaft wiesen ein 2.7-fach erhöhtes Risiko für einen spontanen Abort auf (NEPOMNASCHY et al., 2006). Die Autoren verbanden damit Cortisol als Stressmarker mit einem erhöhten Risiko für einen Frühabort.

Auch Stress in Form von Angstzuständen während der Schwangerschaft kann sich auf das ungeborene Kind auswirken. Starke Ängste in der 12. - 22. Schwangerschaftswoche führten bei den Kindern im Alter von 15 Jahren zu Konzentrationsstörungen, wie diese bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) beobachtet werden. Eine signifikante Abnahme der Aufmerksamkeit gegen Ende des durchgeführten Tests wurde allerdings nur bei den

männlichen, 15 Jahre alten Jugendlichen beobachtet (VAN DEN BERGH et al., 2006). In einer älteren Studie derselben Autoren (VAN DEN BERGH und MARCOEN, 2004) wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Angstzuständen in der 12. - 22. Schwangerschaftswoche und ADHS sowie aggressivem/sozialem Verhalten bei acht- bis neunjährigen Kindern nachgewiesen. Der Zusammenhang bestand auch nach Überprüfung auf Beeinflussung durch andere Kovariablen wie Geschlecht des Kindes, Rauchen während der Schwangerschaft und postnatalen Angstzuständen. Interessanterweise wurde kein Zusammenhang zwischen Angstzuständen in der 32. – 40. Schwangerschaftswoche und Verhaltensauffälligkeiten von acht- bis neunjährigen Kindern gefunden (VAN DEN BERGH und MARCOEN, 2004). Auch andere Autoren (DAVIS und SANDMAN, 2010) kamen zum Schluss, dass der Fetus während des Verlaufs der Schwangerschaft unterschiedlich empfindlich gegenüber maternalem Stress war.

Stress während der Schwangerschaft hat Auswirkungen auf das Immunsystem des Neugeborenen. WRIGHT et al. (2010) untersuchten die Zytokinantwort von mononukleären Zellen aus dem Nabelschnurblut auf verschiedene Immunstimuli. Dazu wurden die genannten Zellen mit einem Nährmedium und verschiedenen spezifischen Immunstimuli inkubiert. Im Überstand wurden die Zytokine anschliessend mit einem ELISA gemessen. Erhöhter pränataler Stress war nach mikrobiellen Stimuli mit einer erhöhten IL-8- und TNF $\alpha$ -Produktion assoziiert. Gleiches wurde für die IL-13-Produktion nach Stimulation mit Hausstaubmilben-Allergenen beobachtet. Pränataler Stress veränderte somit die angeborene und adaptive Immunantwort der mononukleären Zellen der Neugeborenen. Dadurch könnte evtl. die Anfälligkeit für Asthma und Überempfindlichkeitsreaktionen erklärt werden. Stress während der Schwangerschaft hatte auch Auswirkungen auf die mikrobielle Besiedlung des Darms (ZIJMANS et al., 2015). Untersucht wurden je 5 Stuhlproben, die in den ersten 110 Lebenstagen von 56 Babys entnommen worden waren. Mittels Fragebögen und Speichelcortisolmessungen wurden die Stressbelastung der Mütter während der Schwangerschaft und allfällige Erkrankungen der neugeborenen Kinder ermittelt. Kinder, die pränatalem Stress ausgesetzt waren, wiesen im Stuhl mehr Proteobakterien wie *Escherichia* und *Enterobacter* und weniger Milchsäurebakterien und Actinobakterien im Stuhl auf. Eine solche Zusammensetzung wurde mit mehr gastrointestinalen Störungen und Allergien der Kinder in den ersten drei Lebensmonaten assoziiert. Eine Reduktion von Milchsäure- und Bifidobakterien wurde auch bei Rhesusaffen nach akustischem Stress gefunden (BAILEY et al., 2004).

#### **4.5.3. Auswirkungen von Erkrankungen während der Trächtigkeit auf das Jungtier**

Kälber von Kühen, die während den letzten 49 Trächtigkeitstagen an einer klinischen Mastitis erkrankten, waren bei der Geburt kleiner als Kälber von gesunden Kühen. Falls eine Kuh zwischen der Besamung und dem 50. Tag vor dem Abkalben erkrankte, wiesen die Kälber ein signifikant höheres Risiko für eine respiratorische Erkrankung in den ersten 90 Lebenstagen auf (LUNDBORG et al., 2003). Rinder, die während der ersten Trächtigkeit gegen Magen-Darm-Parasiten und Leberegel behandelt wurden, hatten einen höheren Body-Condition-Score und brachten schwerere Kälber zur Welt als unbehandelte Rinder (LOYACANO et al., 2002).

Bei Ratten wurden die Auswirkungen von mit Streptozotocin induziertem Diabetes während der Trächtigkeit untersucht (ERIKSSON, 1984). Die Ratten wurden kurz vor dem Geburtstermin getötet und die Jungtiere untersucht. Bei den Ratten mit Diabetes wurden 38 % der Jungtiere als nicht lebensfähig klassifiziert (alle verschiedenen Stadien der Resorption) und 13 der 92 (14%) theoretisch lebensfähigen Jungtiere wiesen Missbildungen wie Mikrognathie und fehlende Schwänze auf. Bei den gesunden Kontrollen wurden nur 4 % der Jungtiere als nicht lebensfähig klassifiziert, Missbildungen wurden nicht beobachtet. Die Jungtiere der Ratten mit Diabetes waren ausserdem signifikant leichter als die der gesunden.

Die Auswirkungen von nicht experimentell induzierten Erkrankungen des Muttertiers während der Trächtigkeit auf den Fetus oder das Jungtier wurden bisher wenig untersucht. Stress während der Schwangerschaft bzw. der Trächtigkeit haben beim Mensch und verschiedenen Säugetieren Auswirkungen auf den Fetus (siehe Kapitel 4.5.1./2.). Erkrankungen, insbesondere chronische, führen sowohl beim Menschen als auch beim Tier zu erhöhten Cortisolkonzentrationen (WESTER und VAN ROSSUM, 2015; HEIMBÜRGE et al., 2019).

#### **4.5.4. Auswirkungen von Erkrankungen während der Schwangerschaft auf den menschlichen Fetus**

Laut verschiedenen Studien üben Depressionen bei Frauen während der Schwangerschaft vielfältige Auswirkungen auf das ungeborene Kind aus (SUGIURA-OGASAWARA et al., 2002; FIELD et al., 2004; RAHMAN et al., 2004; GROTE et al., 2010; EASTWOOD et al., 2017; COBURN et al., 2018). Pränatale Depressionen führten bei Säuglingen im Alter von 12 Wochen zu häufigeren Erkrankungen wie Bauchschmerzen, Erkältungen, Fieber, Husten, Ohrinfektionen, Erbrechen und Durchfall (COBURN et al., 2018). Ebenso wurden pränatale



Depressionen mit geringerem Geburtsgewicht, spontanen Aborten und Frühgeburten assoziiert (SUGIURA-OGASAWARA et al., 2002; FIELD et al., 2004; RAHMAN et al., 2004; GROTE et al., 2010; EASTWOOD et al., 2017). Bei bereits vor der Geburt bestehenden und über 9 bis 12 Monate nach der Geburt andauernden Depressionen bestand ein nahezu dreifach erhöhtes Risiko eines Spitalaufenthalts des Kindes während des ersten Lebensjahrs (CHUNG et al., 2004). Ebenso traten bei solchen Kleinkindern im ersten Lebensjahr vermehrt Wachstumsverzögerungen und Durchfallerkrankungen auf (RAHMAN et al., 2004).

Ein wichtiger Faktor für die auftretenden Probleme war die Veränderung des Cortisolspiegels. Hundert an Depressionen leidende Schwangere wurden in der 20. Schwangerschaftswoche basierend auf ihren Urincortisolkonzentrationen in 2 Gruppen aufgeteilt (FIELD et al., 2006). Die Feten der Gruppe mit hohen Cortisolkonzentrationen waren aktiver, wiesen kleinere Kopf- und Bauchdurchmesser und ein geringeres Gewicht auf, kamen früher zur Welt und ihr Geburtsgewicht war geringer als bei den Feten der Gruppe mit niedrigeren Cortisolkonzentrationen. Die Mütter mit hohen Urincortisolkonzentrationen erzielten auch mehr Punkte in den Depressions-Tests als die Mütter mit tiefen Urincortisolkonzentrationen (FIELD et al., 2006). Depressionen während der Schwangerschaft wirkten sich aber auch auf das spätere Leben des Kindes aus. Bei davon betroffenen Kindern wurden aufgrund von durch die Eltern ausgefüllten Fragebögen gehäuft Probleme, insbesondere aggressive und verbotene Verhaltensweisen, beobachtet. Auch die Lehrer wurden über das Benehmen, das Arbeiten, das Lernen und die Zufriedenheit der Schüler befragt. Auch hier waren die Problemfälle in der Gruppe mit mütterlicher Depression während der Schwangerschaft tendenziell grösser (LUOMA et al., 2001). Bei schwangeren Frauen, die als Folge des Anschlags auf das World Trade Center in New York im Jahr 2001 eine posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) entwickelten, war die Cortisolkonzentration nach der Geburt im Speichel höher als bei solchen ohne PTBS (YEHUDA et al., 2005). Das Gleiche wurde im ersten Lebensjahr auch bei ihren Kindern festgestellt. Am deutlichsten war der Unterschied, wenn die PTBS im letzten Schwangerschaftsdrittel aufgetreten war (YEHUDA et al., 2005).

Autoimmunerkrankungen haben einen Einfluss auf das ungeborene Kind (COMI et al., 1999; ATLADÓTTIR et al., 2009). Eine Studie zeigte, dass Mütter von Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) achtfach so häufig von Autoimmunerkrankungen betroffen waren als solche von gesunden Kontrollen (16 vs. 2 %). Die häufigsten Autoimmunerkrankungen in beiden Gruppen waren Diabetes Typ 1, juvenile rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematosus und Hypothyreoidismus (COMI et al., 1999). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen ATLADÓTTIR et al. (2009). Ihre Studie zeigte, dass Kinder von Frauen mit rheumatoider

Arthritis nahezu doppelt so häufig von ASS betroffen waren. Auch systemischer Lupus erythematosus führte zu einem mehr als doppelt so hohen Risiko von ASS (VINET et al., 2015). CROEN et al. (2005) hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen mütterlichen Autoimmunerkrankungen und ASS finden.

Diabetes Typ 2 während der Schwangerschaft führte beim Kind zu einem stark erhöhten Risiko von Diabetes und starkem Übergewicht (DABELEA et al., 2000). Interessanterweise war das Risiko für Diabetes auch bei Kindern, deren Mütter erst nach der Schwangerschaft an Diabetes erkrankten, leicht erhöht. Diese Beobachtung führte zur Vermutung, dass zusätzlich zu genetischen Faktoren auch die intrauterine Umgebung eine Rolle spielt (DABELEA et al., 2000). Laut einer Übersichtsarbeit (HAY, 2012) führte Diabetes Typ 1 während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung, Asphyxie und Totgeburten. Kinder von Müttern mit Diabetes Typ 2 waren häufiger adipös. Alle Subtypen von Diabetes während der Schwangerschaft wurden mit einem höheren Risiko des Kindes für Übergewicht, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Leben in Verbindung gebracht. In einer neueren Übersichtsarbeit wurde über das gehäufte Auftreten von ASS bei Kindern von Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes berichtet (WAN et al., 2018).

In einer weiteren Übersichtsarbeit (AL-HADDAD et al., 2019b) wurde der Einfluss von Infektionskrankheiten während der Schwangerschaft auf den Fetus beschrieben. Die Autoren zeigten, dass neben Erkrankungen wie *Toxoplasma gondii*, welche einen direkten teratogenen Effekt auf den Fetus haben, auch andere Infektionskrankheiten die Entwicklung des Fetus beeinflussen. Influenza konnte beispielsweise mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt sowie die Entwicklung von Schizophrenie im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht werden. Schwere Infektionserkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft wie Sepsis, Pneumonie oder Pyelonephritis führten zu einem erhöhten Risiko des Kindes für ASS oder Depressionen. Das Gleiche wurde für Infektionen des Harntrakts während der Schwangerschaft nachgewiesen (AL-HADDAD et al., 2019a).

#### **4.5.5. Einfluss von synthetischen Glukokortikoiden während der Trächtigkeit**

Eine Dexamethason-Behandlung führte bei trächtigen Ratten zu reduziertem Geburtsgewicht der Jungtiere und später, wenn diese selbst adult waren, zu erhöhtem Blutdruck (BENEDIKTSSON et al., 1993). Das Gleiche wurde bei Schafen beobachtet (DODIC et al., 1998, 1999). Der Zeitpunkt der Exposition war entscheidend für den entstandenen Schaden. Bei Ratten führte Dexamethason in der letzten Woche der Trächtigkeit bei den Nachkommen

zu adulter Hypertension, während der sensitive Zeitpunkt bei Schafen deutlich früher (27. Trächtigkeitstag) war (DODIC et al., 1999; SECKL, 2004). Eine Dexamethason-Behandlung erst am 64. Trächtigkeitstag beeinflusste den Blutdruck im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollschafen jedoch nicht signifikant (DODIC et al., 1999).

Dexamethason, verabreicht in der Frühträchtigkeit (40. und 41. Trächtigkeitstag), führte bei Schafen initial zu weniger Cortisol im Blut des Fetus und später, verglichen mit unbehandelten Kontrollen, zu erhöhten Cortisolkonzentrationen (BRAUN et al., 2009). Eine anhaltende Behandlung mit Cortisol vom 115. Trächtigkeitstag bis zur Geburt hatte mehr totgeborene Lämmer zur Folge (KELLER-WOOD et al., 2014).

#### **4.6. Übertragung von Cortisol von der Mutter auf den Fetus**

Beim Menschen existieren verschiedene Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen und dem fetalen Cortisol zeigen (GITAU et al., 1998; GLOVER et al., 1999; GITAU et al., 2001; FIELD und DIEGO, 2008). Die Resultate von Studien im Humanbereich können aber nicht direkt auf das Rind übertragen werden. Beim Menschen gibt es zwei Möglichkeiten, wie das Cortisol in den Fetus gelangen kann, nämlich einerseits direkt durch die plazentaren Blutgefäße und andererseits indirekt durch Stimulation der Corticoliberin-Freisetzung (Corticotropin-Releasing-Hormone-Freisetzung, CRH-Freisetzung) in der Plazenta. CRH wird in den Geweben des fetomaternalen Grenzbereichs, genauer im Trophoblast der Plazenta und des Chorions, in Zellen des Amnions und der Dezidua produziert (SCHNEIDER et al., 2016). Von dort kann es sowohl in den mütterlichen als auch in den fetalen Kreislauf abgegeben werden und ist identisch mit dem CRH des Hypothalamus (WADHWA, 2005; RAKERS et al., 2017). Im Gegensatz zum negativen Feedback, welches Cortisol auf die CRH-Synthese im Hypothalamus ausübt, stimuliert Cortisol die Produktion von CRH in der Plazenta während einer Schwangerschaft (WADHWA, 2005; SANDMAN et al., 2006; SCHNEIDER et al., 2016). Dies führt, verglichen mit dem nicht schwangeren Zustand, zu einem tausendfachen Anstieg von CRH im mütterlichen Plasma. Auch wenn ein Teil davon durch das CRH-Bindungsprotein inaktiviert wird, wird die maternale ACTH-Sekretion angekurbelt, was zu einem relativen Hypercortisolismus führt (MASTORAKOS und ILIAS, 2003). Die fetale Nebenniere ist ab der 28. Schwangerschaftswoche fähig, eigenes Cortisol zu bilden (MASTORAKOS und ILIAS, 2003). CRH wird nur in der Plazenta von Primaten und Menschen gebildet und spielt daher beim Rind keine Rolle und soll hier nicht weiter diskutiert werden (WADHWA, 2005; RAKERS et al., 2017).

Im Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Mensch eine hämochoriale Plazenta besitzt, welche deutlich durchlässiger für grössere Moleküle ist als der epitheliochoriale Typ des Rindes. Lipophile Hormone mit geringer Molekülgrösse wie Steroide gelangen allerdings relativ ungehindert durch alle Plazentaarten (MEINECKE, 2000). Sowohl beim Menschen als auch beim Schaf konnte ein Austausch von Cortisol von Mutter zu Fetus und beim Schaf auch umgekehrt nachgewiesen werden. Bei beiden Spezies war das Cortisol im Plasma des Fetus jedoch deutlich tiefer als bei der Mutter (BEITINS et al., 1970; BEITINS et al., 1973; GLOVER et al., 1999; FIELD und DIEGO, 2008; CHAPMAN et al., 2013).

Als Hauptbarriere für Cortisol fungiert das Enzym 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 $\beta$ -HSD2), welches Cortisol in inaktives Cortison umwandelt. Dieses Enzym wurde sowohl beim Menschen als auch beim Schaf nachgewiesen (KERZNER et al., 2002; SECKL, 2004). Dadurch soll der Fetus vor den während der Trächtigkeit/Schwangerschaft erhöhten Cortisolkonzentrationen im mütterlichen Blutkreislauf geschützt werden (SECKL, 2004). In einem *in-vitro*-Modell mit perfundierten menschlichen Plazenten wurde gezeigt, dass nur 3 % des mütterlichen Cortisols über die Plazenta in den Fetus gelangen; 26.5 % wurden metabolisiert und das restliche Cortisol blieb in der mütterlichen Vene. Wird 11 $\beta$ -HSD2 aber inhibiert, gelangen 7.3 % des Cortisols in den Fetus (STIRRAT et al., 2018). Es existieren Studien, die eine Reduktion der plazentaren 11 $\beta$ -HSD2 bzw. deren Aktivität bei pränatalem Stress und Asthma oder durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF $\alpha$  zeigten (MAIRESSE et al., 2007; JENSEN PEÑA et al., 2012; CHAPMAN et al., 2013).

Auch synthetische Glukokortikoide werden, allerdings weniger effizient als Cortisol, durch 11 $\beta$ -HSD2 inaktiviert. Nach Verabreichung von Prednisolon, Betamethason und Dexamethason erreichten 10, 33 und 50 % der verabreichten Substanzen den Fetus (KHAN et al., 2011). Bei längerer Verabreichung von Prednisolon in hohen Dosen kam es zur Sättigung des plazentaren 11 $\beta$ -HSD2, wodurch noch grössere Prednisolonmengen die Plazenta durchqueren konnten (KURTOĞLU et al., 2011).

#### **4.7. Einfluss von Erkrankungen auf Gewicht und Grösse der Nebennieren**

In einer vorangegangenen Studie, bei der die Nebennierengewichte akut und chronisch kranker Kühe verglichen wurden, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, obschon die Haarcortisolkonzentrationen der chronisch kranken Kühe signifikant höher als diejenigen der akut kranken waren (BRAUN et al., 2017a).

Beim Menschen ist vor allem der Einfluss von psychischen Erkrankungen auf die Nebennierengrösse untersucht worden. Während in 2 Studien (RUBIN et al., 1995; KAHL et al., 2015) ein signifikanter Unterschied zu gesunden Personen gefunden werden konnte, war dies in einer anderen (LUDESCHER et al., 2008) nicht der Fall. Da die Nebennieren aber eine ganze Reihe verschiedener Hormone produzieren, könnten die unterschiedlichen Zonen verschieden reagieren und deshalb Gewicht und Grösse unverändert bleiben (BUSCH et al., 2020). Bei Patienten mit Schizophrenie wurde eine Vergrösserung der Zona fasciculata, aber keine Veränderung von Grösse und Gewicht der gesamten Nebenniere festgestellt (BUSCH et al., 2020). Cushing führte meist zu einer bilateralen Vergrösserung der Nebennieren; bei 30 % bewiesenermassen an Cushing leidenden Personen wurde aber keine Veränderung der Grösse nachgewiesen (AGRONS et al., 2017). Bezüglich der Reaktion der Nebennieren eines ungeborenen Kindes auf Stress oder Erkrankung der Mutter wurden keine Informationen gefunden.

## **5. MATERIAL UND METHODIK**

### **5.1. Tiere**

Die Untersuchungen wurden zwischen dem 28. März 2016 und dem 1. Oktober 2017 an drei Tiergruppen mit insgesamt 89 Kühen und 93 Kälbern durchgeführt. Im ersten Versuch wurden die Haarcortisolkonzentrationen bei neugeborenen Kälbern von gesunden Kühen untersucht. Im zweiten Versuch wurden die Haarcortisolkonzentrationen bei neugeborenen Kälbern von in der Spätgravidität erkrankten Kühen bestimmt und im dritten wurden die Haarcortisolkonzentrationen und die Nebennieren von bei der Geburt gestorbenen Kälbern untersucht. In allen drei Versuchen wurden die Befunde der Kälber jeweils mit den Haarcortisolkonzentrationen ihrer Mütter verglichen.

#### **5.1.1. Gruppe 1: Untersuchungen bei 20 neugeborenen Kälbern und deren 19 gesunden Mütter**

In der Gruppe 1 wurden die Haarcortisolkonzentrationen von neugeborenen Kälbern bestimmt, deren Mütter während der Trächtigkeit gesund waren und optimal gehalten wurden.

##### **Kühe (Mütter der Kälber)**

Die Gruppe umfasste 19 Kühe, die im landwirtschaftlichen Betrieb (Stigenhof) des Departments für Nutztiere und in einem privaten Landwirtschaftsbetrieb gehalten wurden. Davon gehörten 12 Kühe der Schweizer Braunvieh- und 7 der Schweizer Fleckviehrasse an. Sie waren 4 bis 15 Jahre alt (Median = 6 Jahre). Die Kühe mussten im letzten Trächtigkeitsdrittel gesund gewesen und durften nicht medikamentös behandelt worden sein. Zudem wurde die Körpertemperatur mit einem intraruminalen Temperaturbolus (San'Phone<sup>®</sup>/ ThermoBolus<sup>®</sup>, Medria 35220 Châteaubourg, F)<sup>1</sup> überwacht. Starke Temperaturschwankungen, welche z. B. bei der Wasseraufnahme auftraten, wurden nicht berücksichtigt. Das System zeichnete eine Fieberwarnung auf, wenn eine Kuh mindestens einen Tag lang eine intraruminale Temperatur von über 39.5 °C oder eine einmalige Messung über 40.8 °C aufwies.

---

<sup>1</sup> Der Temperaturbolus misst die intraruminale Temperatur in 5-minütigen Abständen und sendet die Werte an ein im Stall positioniertes Auslesegerät (Medria Box<sup>®</sup>). Von da gelangen die Daten mittels GPRS (General Packet Radio Service) ins GSM Netz (Global System for Mobile Communications). Über einen online-Account ist schlussendlich für jede Kuh ein Temperaturverlauf einsehbar.

### **Kälber der 19 Kühe**

Die Kälber wurden zwischen dem 28. März 2016 und dem 2. Juni 2017 geboren. Insgesamt handelte es sich um 20 Kälber, davon 12 weibliche und 8 männliche. Fünf Kälber gehörten der Schweizer Braunvieh- und 3 der Schweizer Fleckviehrasse an. Die restlichen 12 Kälber waren Kreuzungen verschiedener Rassen.

#### **5.1.2. Gruppe 2: Untersuchungen bei 22 neugeborenen Kälbern und deren 21 Mütter mit einer Erkrankung während der Gravidität**

In der Gruppe 2 wurden die Haarcortisolkonzentrationen von neugeborenen Kälbern, deren Mütter während der Trächtigkeit erkrankten, bestimmt.

### **Kühe (Mütter der Kälber)**

Die Gruppe 2 umfasste 21 Kühe, welche im letzten Drittel der Trächtigkeit an einer chronischen, mindestens 3 Wochen dauernden Erkrankung litten und zwischen dem 3. August 2016 und dem 21. September 2017 am Tierspital Zürich behandelt wurden. Die Kühe waren zwischen 2 und 9 Jahre alt ( $4.6 \pm 1.75$  Jahre). Sie gehörten zu den Rassen Schweizer Braunvieh ( $n = 14$ ), Schweizer Fleckvieh (Rotfleck, Simmentaler und Red Holstein,  $n = 3$ ) und Holstein Friesian ( $n = 1$ ). Bei 3 Kühen handelte es sich um Kreuzungstiere.

### **Kälber der 21 Kühe**

Die 22 Kälber der Gruppe 2 kamen zwischen dem 16. August 2016 und dem 1. Oktober 2017 zur Welt. Es handelte sich um je 11 weibliche bzw. männliche Tiere. 12 Kälber gehörten der Schweizer Braunvieh-, 2 der Schweizer Fleckvieh- und 1 Kalb der Holstein-Friesian-Rasse an. Bei den restlichen 7 Kälbern handelte es sich um Kreuzungstiere.

#### **5.1.3. Gruppe 3: Untersuchungen bei 51 totgeborenen bzw. unmittelbar nach der Geburt gestorbenen Kälbern und deren 49 Mütter**

In der Gruppe 3 wurden die Nebennierengewichte von kurz vor oder während der Geburt gestorbenen Kälbern mit deren Haarcortisolkonzentrationen und denjenigen ihrer Mütter verglichen. Prämatüre Kälber und solche, welche bereits Anzeichen eines schon länger eingetretenen Todes, wie Haarausfall, lose Zähne oder fauligen Geruch aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **Kühe (Mütter der Kälber)**

Die Gruppe 3 bestand aus 49 zur Geburtshilfe ans Tierspital Zürich eingelieferten Kühen, deren Kalb bei der Geburt starb. Die Kühe waren 2 bis 11 Jahre (Median = 4 Jahre) alt. Sie gehörten zu den Rassen Schweizer Braunvieh (n = 17), Schweizer Fleckvieh (Rotfleck, Simmentaler und Red Holstein, n = 17), Holstein Friesian (n = 7), Angus (n = 3), Rätisches Grauvieh (n = 2) und Pustertaler Sprinzen (n = 1). Bei den restlichen 2 Kühen handelte es sich um Kreuzungstiere.

Die Kühe wurden aufgrund einer oder mehrerer Behandlungen während des letzten Trächtigkeitsdrittels in die beiden Gruppen «gesund während dem letzten Drittel der Trächtigkeit» und «krank während dem letzten Drittel der Trächtigkeit» eingeteilt. Allfällige Behandlungen wurden dem Behandlungsjournal entnommen.

### **Kälber der 49 Kühe**

Die 51 Kälber der Gruppe 3 wurden zwischen dem 17. August 2016 und dem 11. September 2017 geboren. 19 davon waren weiblich und 32 männlich. 11 Kälber gehörten der Schweizer Braunvieh-, 4 der Schweizer Fleckvieh-, 4 der Holstein-Friesian-, 3 der Angus- und 1 der Rätischen Grauviehrasse an. Bei den restlichen 28 Kälbern handelte es sich um Kreuzungstiere.

## **5.2. Haarproben**

### **5.2.1. Entnahme der Haarproben**

Bei allen Kühen und Kälbern wurde am Hals eine Haarprobe (ca. 3-5 g) für die Cortisolbestimmung entnommen. Die Haare wurden auf einer Fläche von ca. 5 x 5 cm mittels einer elektrischen Schermaschine (Aesculap® Favorita CL, Aesculap Suhl GmbH, D-98528 Suhl) geschoren. Bei starker Verschmutzung wurden die Proben kurz mit lauwarmem Wasser gereinigt und anschliessend in einem offenen Plastikbecher lichtgeschützt getrocknet. Sobald die Proben trocken waren, wurden sie in Alufolie verpackt und bis zur Cortisolbestimmung bei Raumtemperatur aufbewahrt.



### **5.2.2. Zeitpunkt der Haarprobenentnahme**

#### **Gruppe 1**

Bei den Kühen und Kälbern der Gruppe 1 erfolgte die Haarprobenentnahme am Tag der Kalbung durch einen Mitarbeiter des landwirtschaftlichen Betriebs Stigenhof bzw. durch den Leiter des privaten Landwirtschaftsbetriebs.

#### **Gruppe 2**

Bei den Kälbern und Kühen der Gruppe 2 erfolgte die Haarprobenentnahme am Tag der Kalbung durch die Doktorandin bzw. durch den Besitzer (wenn die Kuh schon wieder zu Hause war).

#### **Gruppe 3**

Bei den Kälbern und Kühen der Gruppe 3 erfolgte die Haarprobenentnahme mit der Entnahme der Nebennieren innerhalb einer Stunde nach der Geburt durch die Doktorandin.

### **5.2.3. Haarcortisolbestimmung**

Die Haarproben wurden nach Abschluss der Untersuchungen ins Zentrum für forensische Haaranalytik des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Zürich gebracht und dort untersucht. Die Bestimmung der Haarcortisolkonzentrationen erfolgte nach der von BINZ et al. (2016) beschriebenen Methode mittels LC-MS/MS (Flüssigkeitschromatographie, gekoppelt mit Massenspektrometrie). Die Bestimmungsmethode wurde auch in der Dissertation von WIEST (2018) beschrieben und wird deshalb hier nicht erneut abgehandelt. Die Nachweis- und die Detektionsgrenzen für Cortisol lagen bei dieser Methode bei 0.1 pg/mg bzw. 0.5 pg/mg Haar. Alle Cortisolkonzentrationen zwischen der Nachweis- und der Detektionsgrenze wurden mit 0.25 pg/mg erfasst<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Im Bereich zwischen Nachweis- und Detektionsgrenze (0.1 - 0.5 pg/mg) wurde Cortisol nur qualitativ nachgewiesen. Bei einer Kuh der Gruppe 2 war der Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 0.1 pg/mg. Die Haarcortisolkonzentration wurde für diese Kuh mit 0.00 pg/mg protokolliert.

### **5.3. Nebennieren**

#### **5.3.1. Entnahme der Nebennieren bei Kälbern der Gruppe 3**

Bei den Kälbern der Gruppe 3 wurden die Nebennieren innerhalb einer Stunde nach der Geburt entnommen, nachdem deren Körpergewicht bestimmt worden war. Das Abdomen wurde an dem an den Hinterbeinen aufgehängten Kalb eröffnet. Die Därme wurden nach Durchtrennung des Rektums nach kranial weggeschoben. Danach wurden die Nebennieren aufgesucht, aus dem umgebenden Fett freipräpariert, entnommen und gewogen. Neben dem absoluten Gewicht wurde auch das relative, auf das Körpergewicht bezogene Nebennierengewicht bestimmt.

#### **5.3.2. Cortisolbestimmung in den linken Nebennieren**

Die linken Nebennieren wurden bei -70 °C eingefroren. Geplant war, wie beim erwachsenen Rind beschrieben (WIEST, 2018), den Nebennierencortex vom Nebennierenmark abzutrennen und im Cortex den Cortisolgehalt zu bestimmen. Dies konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da die Nebennieren zu klein waren, um sie in Rinde und Mark aufzuteilen.

#### **5.3.3. Morphometrische und histologische Untersuchung der rechten Nebennieren**

Die rechten Nebennieren wurden wie beschrieben (STIRNIMANN, 2017) für die morphometrische und histologische Untersuchung vorbereitet und im Institut für Veterinärpathologie durch die Doktorandin unter der Leitung von Frau Dr. M. Hilbe untersucht. Es wurden wie beschrieben (WIEST, 2018) HE-Schnitte (Hämatoxylin Eosin) angefertigt und eingescannt. In den eingescannten Schnitten wurden die Kapseldicke, die Breite der drei Cortexschichten (Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis) sowie die gesamte Rinden- und Markbreite bestimmt. Da die Zona fasciculata im HE-Schnitt nur schwer von der Zona reticularis zu unterscheiden war, wurden diese Bereiche zusammen vermessen.

Der histologische Anschnitt wurde in 4 Quadranten unterteilt. Jede Schicht wurde an 10 verschiedenen, auf die 4 Quadranten verteilten Stellen, vermessen und anschliessend wurden die Mittelwerte ermittelt. Falls ein Teil der Nebennieren durch Autolyse verändert war, wurden die Messungen nur in den unveränderten Teilen durchgeführt. Die Mittelwerte der Zona glomerulosa, der Zona fasciculata und der Zona reticularis wurden summiert und so die Breite der gesamten Nebennierenrinde bestimmt. Ebenfalls berechnet wurde das corticomedulläre Verhältnis, d. h. der Quotient aus Nebennierenrinde und -mark. Die histologischen Präparate wurden in Bezug auf histologische Veränderungen beurteilt.

#### **5.4. Statistik**

Die Statistik wurde mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics 25 unter Anleitung von Frau Daniela Keller, Statistik und Beratung, D-97273 Kürnach, durchgeführt. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnow-Test und grafisch mittels Q-Q-Diagrammen auf Normalverteilung überprüft. Für normalverteilte Daten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen und für nicht normalverteilte die Medianwerte bestimmt. Für den Vergleich der Haarcortisolkonzentrationen der Kühe der Gruppen 1, 2 und 3 wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Haarcortisolkonzentrationen der Kälber der Gruppe 1 und 2 wurden mittels t-Tests bei unabhängigen Stichproben verglichen. Für Mutter-Kalb-Vergleiche wurden der t-Test für verbundene Stichproben bzw. der Wilcoxon-Test bei nicht normalverteilten Daten verwendet. Für die Berechnung von Korrelationen zwischen 2 Gruppen, z. B. zwischen Haarcortisolkonzentrationen von Mutter und Kalb, wurden die Pearson-Korrelationen für metrische, normalverteilte Daten und die Spearman-Korrelationen für nicht normalverteilte bzw. ordinale Daten berechnet. Die Haarcortisolkonzentrationen wurden auch in Bezug auf Haarfarbe, Rasse und Alter der Kühe sowie auf das Geschlecht der Kälber analysiert. Dafür wurden bei normalverteilten Daten die ANOVA-Varianzanalyse und bei nicht normalverteilten Daten der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Post-Hoc-Tests wurden nach der Bonferroni-Methode durchgeführt. Bei fehlenden Werten wurde der paarweise Fallausschluss angewendet. Diagramme wurden mit Excel 2016 erstellt. Bei 4 Zwillingspaaren wurden die Werte der Haarcortisolkonzentrationen gemittelt, um sie mit derjenigen der Mutter zu vergleichen.

### **5.5. Zusammenarbeit mit anderen Instituten**

Die folgenden Institutionen und Personen waren neben der Abteilung für Wiederkäuermedizin der Klinik für Wiederkäuer (Prof. Dr. Dr. h.c. U. Braun) am Zustandekommen dieser Dissertation beteiligt:

- Zentrum für forensische Haaranalytik des Instituts für Rechtsmedizin (Dr. M. Baumgartner): Messung des Cortisols in den Haarproben durch Frau PD Dr. Tina Binz und Mitarbeiterinnen.
- Institut für Veterinär-Pathologie (Frau Prof. Dr. A. Kipar): Erstellung der histologischen Schnitte und deren Digitalisierung sowie Unterstützung bei deren Interpretation durch Frau Dr. M. Hilbe.
- Abteilung für Nutztierchirurgie der Klinik für Wiederkäuer (Prof. Dr. K. Nuss) und Abteilung für Grosstierreproduktion der Klinik für Reproduktionsmedizin (Prof. Dr. U. Bleul): Bereitstellung von chronisch kranken Kühen für die Gruppe 2 (Prof. Nuss) bzw. von zum Kaiserschnitt eingelieferten Kühen für die Gruppe 3 (Prof. Bleul).
- Frau Daniela Keller, Statistik und Beratung, D-97273 Kürnach: Anleitung bei der statistischen Auswertung.
- Diverse Landwirte: Haarprobenentnahme bei den Kühen und Kälbern der Gruppen 1 und 2, falls die Geburt nicht am Tierspital erfolgte.

### **5.6. Tierversuchsbewilligung**

Für die Untersuchungen lag die Tierversuchsbewilligung Nr. 26058 (ZH295/14) des kantonalen Veterinäramts Zürich vor, welche vom 29. 2. 2016 bis 19. 2. 2018 gültig war.

## 6. ERGEBNISSE

### 6.1. Haarcortisolkonzentrationen

#### 6.1.1. Gruppe 1: Untersuchungen bei 20 neugeborenen Kälbern und deren 19 gesunden Mütter

Die Haarcortisolkonzentrationen der gesunden Kühe lagen am Tag der Kalbung zwischen 0.25 und 1.11 pg/mg (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung =  $0.6 \pm 0.26$  pg/mg) und diejenigen ihrer Kälber zwischen 6.26 und 48.10 pg/mg ( $31.0 \pm 12.27$  pg/mg) (Abb. 1). Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterschieden sich signifikant ( $P < 0.01$ , t-Test). In der Abb. 2 sind für jedes Kuh-/Kalb-Paar die entsprechenden Haarcortisolkonzentrationen dargestellt. Zwischen den Haarcortisolkonzentrationen der Mütter und Kälber bestand keine signifikante Korrelation ( $r = -0.14$ ,  $n = 19$ ).

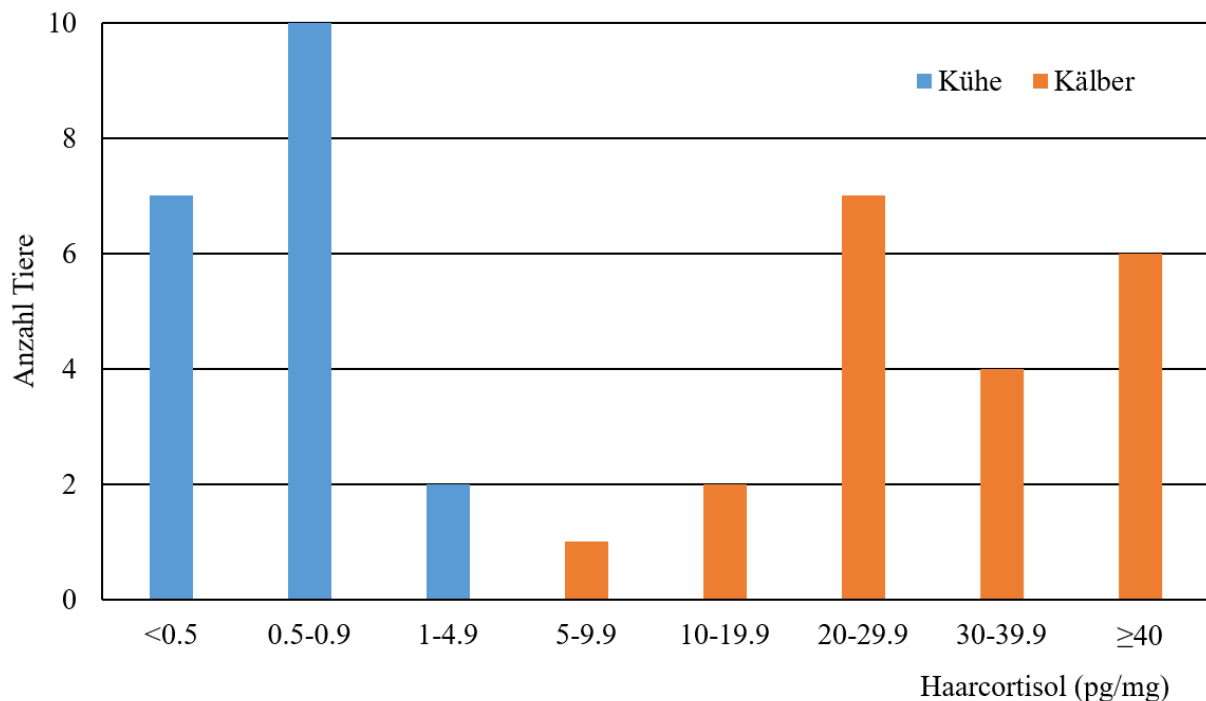


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Haarcortisolkonzentrationen der Kühe und Kälber der Gruppe 1

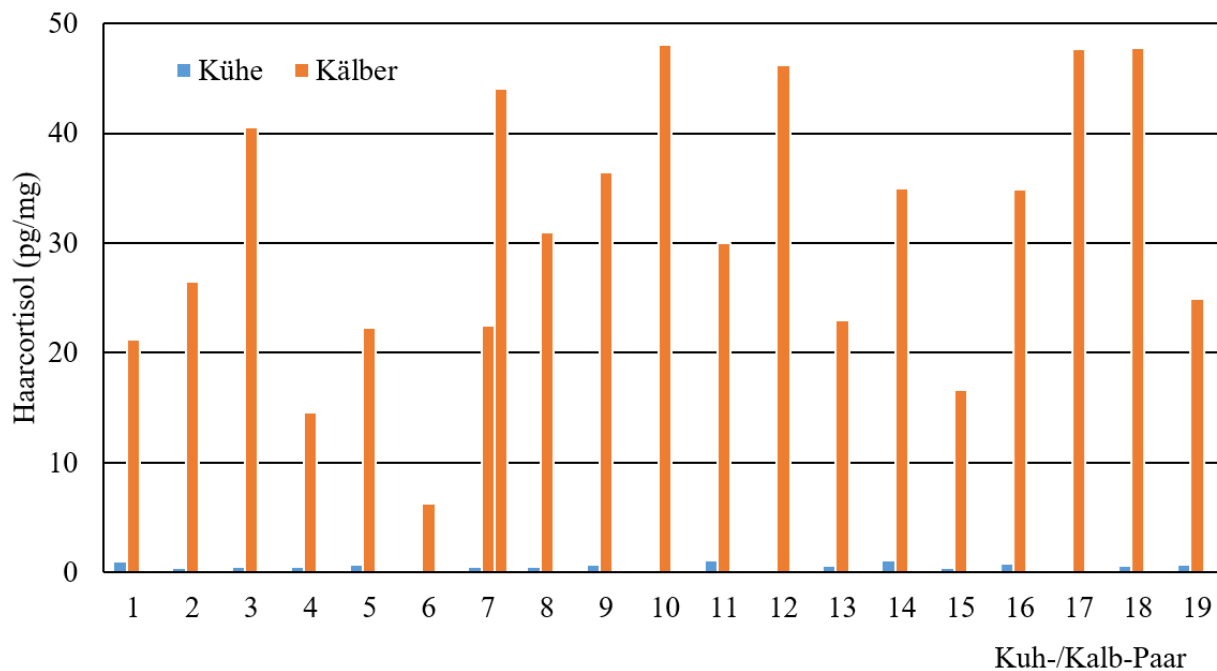


Abb. 2: Haarcortisolkonzentrationen bei 19 gesunden Kühen und den dazugehörigen 20 Kälbern der Gruppe 1 (die Kuh Nr. 7 hatte Zwillinge)

### 6.1.2. Gruppe 2: Untersuchungen bei 22 neugeborenen Kälbern und deren 21 Mütter mit einer Erkrankung während der Gravidität

Die Haarcortisolkonzentrationen der Kühe lagen am Tag der Kalbung zwischen 0 und 4.05 pg/mg (Median = 0.8 pg/mg) und diejenigen der Kälber zwischen 0.25 und 46.7 pg/mg ( $19.4 \pm 14.97$  pg/mg) (Abb. 3). Die Median- bzw. Mittelwerte und die Häufigkeitsverteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich signifikant ( $P < 0.01$ , Wilcoxon-Test). In der Abb. 4 sind für jedes Kuh-/Kalb-Paar die entsprechenden Haarcortisolkonzentrationen dargestellt.

Zwischen den Haarcortisolkonzentrationen der Mütter und Kälber bestand keine signifikante Korrelation ( $r = 0.18$ ,  $n = 21$ )

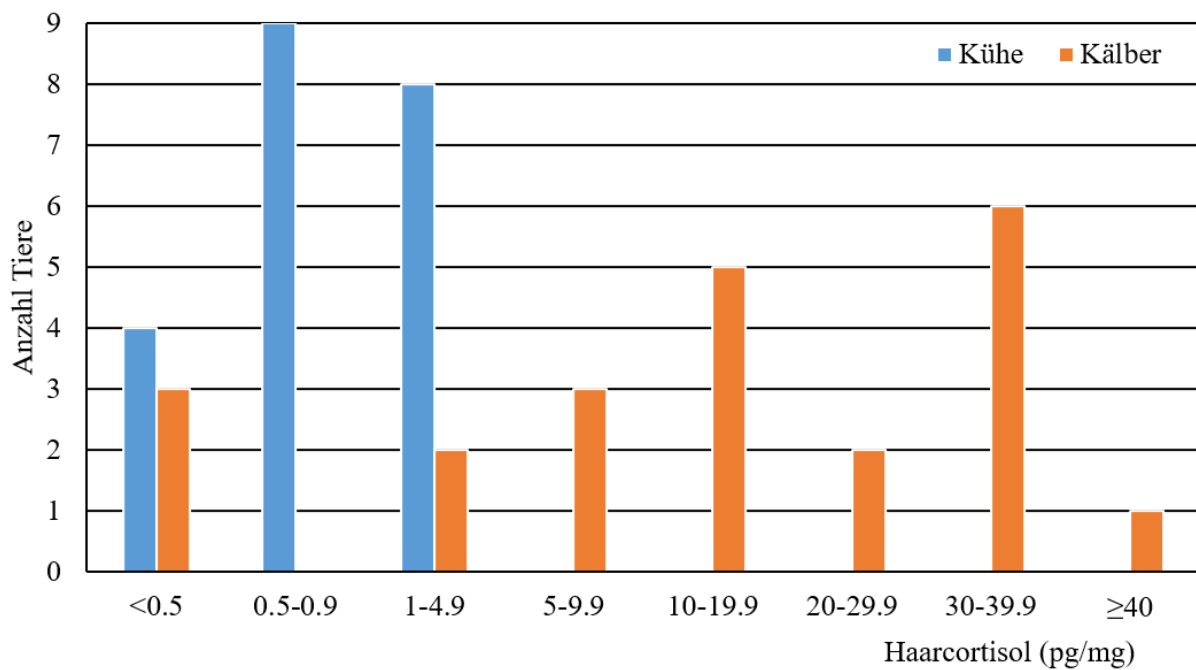


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Haarcortisolkonzentrationen der Kühe und Kälber der Gruppe 2

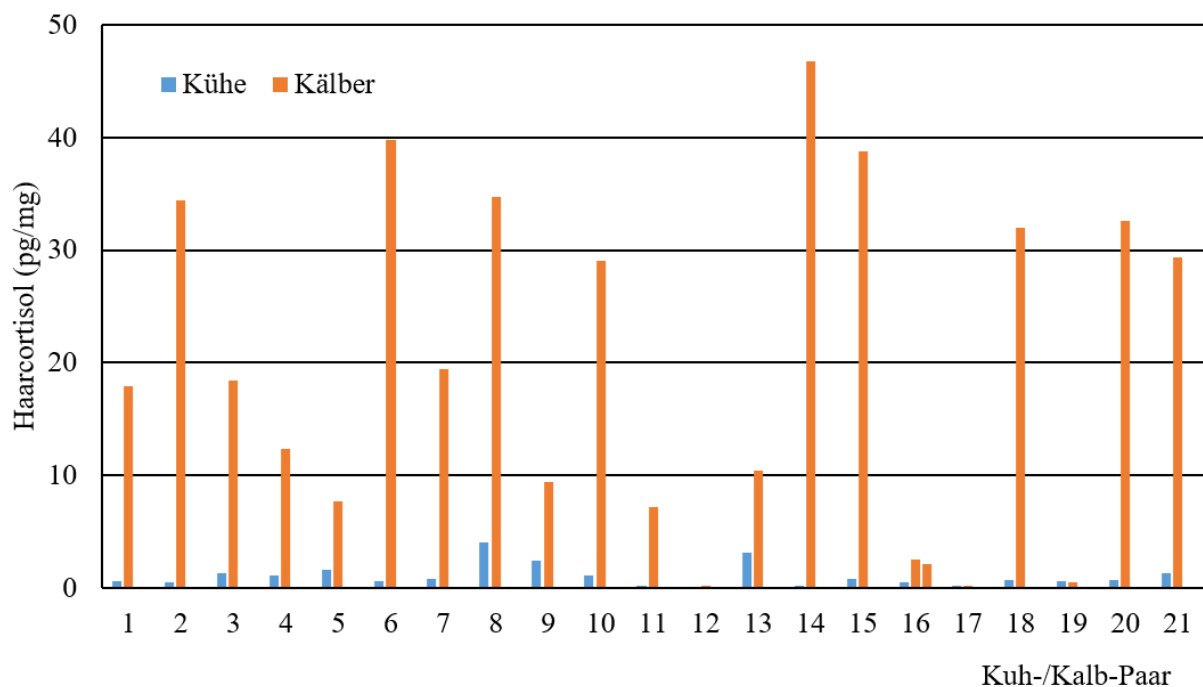


Abb. 4: Haarcortisolkonzentrationen bei 21 chronisch kranken Kühen und den dazugehörigen 22 Kälbern der Gruppe 2 (die Kuh Nr. 16 hatte Zwillinge)

### 6.1.3. Vergleich der Haarcortisolkonzentrationen der Gruppen 1 und 2 (Kühe und Kälber)

Die durchschnittlichen Haarcortisolkonzentrationen der gesunden (Gruppe 1, 0.6 pg/mg) und der chronisch kranken Kühe (Gruppe 2, 0.8 pg/mg) unterschieden sich am Tag der Kalbung nicht signifikant ( $P = 0.06$ , Mann-Whitney-U-Test) (Tab.1). Im Gegensatz dazu waren die Haarcortisolkonzentrationen der Kälber der Gruppe 1 mit 31.0 pg/mg signifikant höher als diejenigen der Gruppe 2 mit 19.4 pg/mg ( $P < 0.01$ , t-Test).

Tab. 1: Haarcortisolkonzentrationen bei Kühen und Kälbern der Gruppen 1 und 2 ( $\bar{x} \pm s$  bzw. Medianwerte, Schwankungsbreiten in Klammern)

Tiere	Haarcortisol (pg/mg)	
	Gruppe 1 (gesunde Kühe)	Gruppe 2 (kranke Kühe)
Kühe	$0.6 \pm 0.26^a$ (0.25 – 1.11) n = 19	$0.8^b$ (0.00 – 4.05) n = 21
Kälber	$31.0 \pm 12.27^{ac}$ (6.26 – 48.10) n = 20	$19.4 \pm 14.97^{bc}$ (0.25 – 46.70) n = 22

Gruppen mit den gleichen Indizes unterscheiden sich signifikant ( $P < 0.01$ )

### 6.1.4. Gruppe 3: Untersuchungen bei 51 totgeborenen bzw. unmittelbar nach der Geburt gestorbenen Kälbern und deren 49 Mütter

Von den 49 Kühen der Gruppe 3 gehörten 30 zur Untergruppe 3A, d. h. zu den Kühen, welche laut Vorbericht im letzten Trächtigkeitsdrittel keine gesundheitlichen Probleme hatten und nicht medikamentös behandelt worden waren. 19 Kühe waren der Untergruppe 3B, den Kühen mit Erkrankungen in der genannten Trächtigkeitsphase, zugeteilt. Bei einer Kuh konnte die Haarcortisolkonzentration aufgrund einer fehlenden Haarprobe nicht bestimmt werden und sie wurde deshalb nicht in die entsprechenden Untersuchungen miteinbezogen. Die medianen Haarcortisolkonzentrationen der Kühe der Untergruppen 3A (0.5 pg/mg) und 3B (0.6 pg/mg) unterschieden sich am Tag der Kalbung nicht signifikant (Tab. 2). Das Gleiche gilt für die Kälber der Untergruppen 3A (29.5 pg/mg) und 3B ( $34.9 \pm 15.96$  pg/mg). Die Haarcortisolkonzentrationen der Kühe waren jedoch signifikant tiefer als diejenigen der Kälber ( $P < 0.01$ ,



Wilcoxon- Test) (Tab. 2) und die Häufigkeitsverteilungen der Haarcortisolkonzentrationen von Kühen und Kälbern unterschieden sich signifikant (Abb. 5). In der Abb. 6 sind für jedes Kuh-/Kalb-Paar die entsprechenden Haarcortisolkonzentrationen dargestellt. Zwischen den Haarcortisolkonzentrationen der Kühe und denjenigen der Kälber bestand keine signifikante Korrelation ( $r = -0.03$ ,  $n = 48$ ).

Tab. 2: Haarcortisolkonzentrationen bei Kühen und Kälbern der Gruppe 3 ( $\bar{x} \pm s$  bzw. Medianwerte, Schwankungsbreiten in Klammern)

Tiere	Haarcortisol (pg/mg)		
	Gruppe 3A <sup>1</sup>	Gruppe 3B <sup>2</sup>	Gruppe 3 (3A und 3B zusammengefasst)
Kühe	0.5 (0.25 – 2.33) <sup>a</sup> n = 29	0.6 (0.25 – 2.53) <sup>b</sup> n = 19	0.5 (0.25 – 2.53) <sup>c</sup> n = 48
Kälber	29.5 (4.96 – 89.90) <sup>a</sup> n = 31	34.9 ± 15.96 (7.98 – 66.40) <sup>b</sup> n = 20	34.20 ± 17.50 (4.96 – 89.90) <sup>c</sup> n = 51

<sup>1</sup> Gesund im letzten Trächtigkeitsdrittel

<sup>2</sup> Krank im letzten Trächtigkeitsdrittel

Gruppen mit den gleichen Indizes unterscheiden sich signifikant ( $P < 0.01$ )

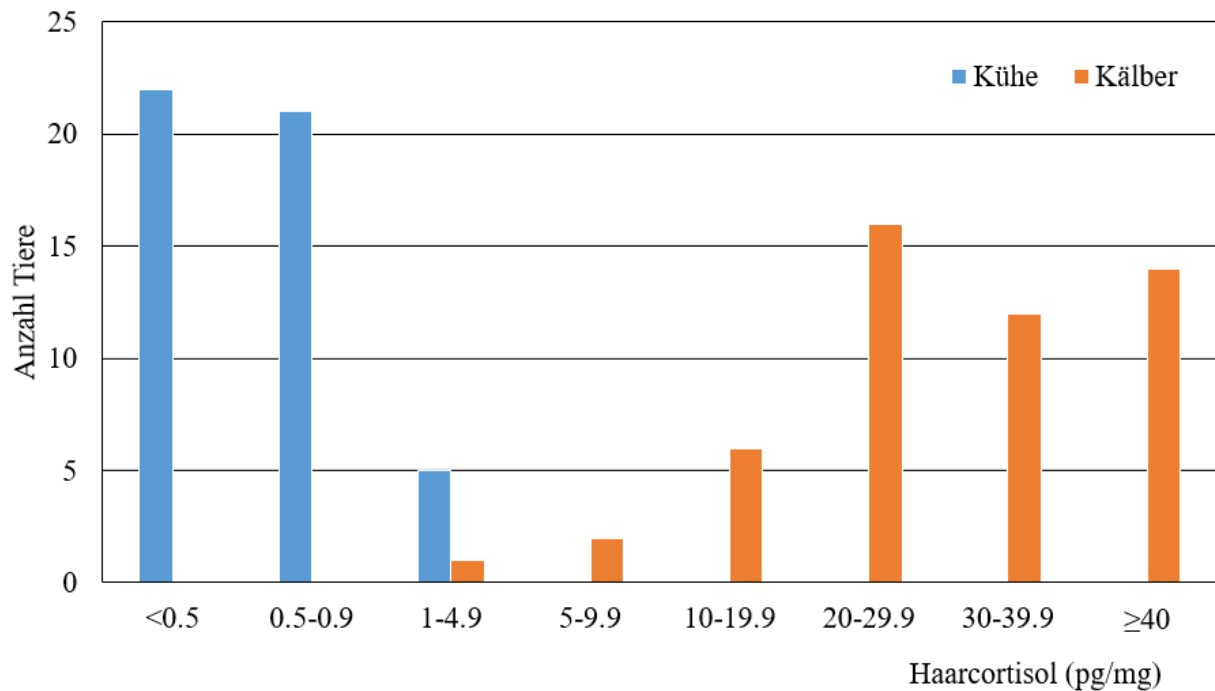


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Haarcortisolkonzentrationen der Kühe und Kälber der Gruppe 3

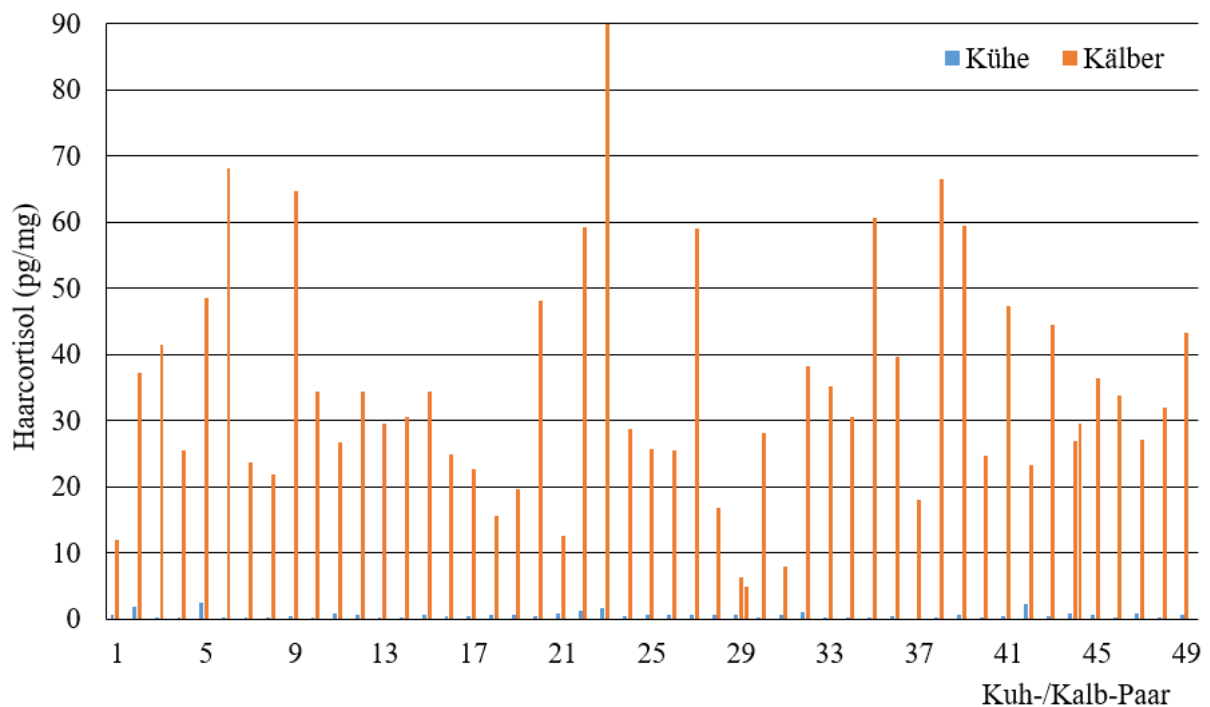


Abb. 6 Haarcortisolkonzentrationen bei 49 Kühen und den dazugehörigen 51 Kälbern der Gruppe 3 (bei der Kuh Nr. 37 fehlt die Haarcortisolkonzentration, die Kühe Nr. 29 und Nr. 44 hatten Zwillinge)

## 6.2. Nebennieren der Kälber der Gruppe 3

### 6.2.1. Nebennierengewichte

Die linken Nebennieren konnten bei 49 und die rechten bei 47 Kälbern von 51 totgeborenen Kälbern unbeschädigt entnommen werden. Die Gewichte der linken ( $2.12 \pm 0.50$  g) und rechten Nebennieren ( $2.03 \pm 0.50$  g) unterschieden sich nicht signifikant (Tab. 3). Ebenso bestand zwischen den beiden Gruppen 3A und 3B kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gewichte beider Nebennieren. Das Gleiche galt für die relativen, d. h. auf die entsprechenden Körpergewichte bezogenen Nebennierengewichte.

Tab. 3: Nebennierengewichte von Kälbern gesunder und kranker Kühe der Gruppen 3A und 3B (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen)

Parameter	Nebenniere	Gruppen		
		3A	3B	3 (3A und 3B)
Absolutes Nebennierengewicht (g)	Links n = 49	$2.13 \pm 0.54$ n = 29	$2.10 \pm 0.44$ n = 20	$2.12 \pm 0.50$ n = 49
	Rechts n = 47	$2.08 \pm 0.45$ n = 27	$1.96 \pm 0.55$ n = 20	$2.03 \pm 0.50$ n = 47
Relatives Nebennierengewicht (g/kg Körpergewicht)	Links n = 49	$0.04 \pm 0.01$ n = 29	$0.04 \pm 0.01$ n = 20	$0.04 \pm 0.01$ n = 49
	Rechts n = 47	$0.04 \pm 0.01$ n = 27	$0.04 \pm 0.01$ n = 20	$0.04 \pm 0.01$ n = 47

### 6.2.2. Morphometrische Vermessung der rechten Nebennieren

Die morphometrisch untersuchten Strukturen der Nebennieren der beiden Kälbergruppen unterschieden sich nicht signifikant (Tab. 4). Bei einem Kalb (Nr. 34) konnte die Vermessung aufgrund Autolyse nicht durchgeführt werden, es wurde deshalb nicht in die entsprechenden Untersuchungen miteinbezogen.

Tab 4: Ausdehnung der einzelnen Nebennierenstrukturen und corticomedulläres Verhältnis bei Kälbern der Gruppen 3A (gesunde Kühe) und 3 B (kranke Kühe) ( $\bar{x} \pm s$  bzw. Medianwerte, Schwankungsbreiten in Klammern)

Parameter	Gruppe 3A (Kälber gesunder Kühe, n = 27)	Gruppe 3B (Kälber kranker Kühe, n = 19)	Gruppe 3 (3A und 3B zusam- mengefasst)
Nebennierenkapsel ( $\mu\text{m}$ )	$114.5 \pm 29.07$ (59.30 – 159.98)	$113.8 \pm 34.60$ (38.60 – 179.99)	$114.17 \pm 31.10$ (38.60 – 179.99)
Zona glomerulosa ( $\mu\text{m}$ )	133.60 (73.46 – 365.48)	$139.7 \pm 43.73$ (83.01 – 234.50)	133.95 (73.46 – 365.48)
Zona fasciculata und Zona reticularis (mm)	$0.88 \pm 0.18$ (0.61 – 1.21)	0.87 (0.62 – 1.47)	$0.89 \pm 0.20$ (0.61 – 1.47)
Nebennierenmark (mm)	$3.89 \pm 0.93$ (2.27 – 5.87)	3.38 (2.92 – 5.36)	$3.82 \pm 0.85$ (2.27 – 5.87)
Nebennierenrinde kom- plett (mm)	$1.03 \pm 0.21$ (0.70 – 1.44)	$1.04 \pm 0.23$ (0.71 – 1.67)	$1.03 \pm 0.22$ (0.70 – 1.67)
Corticomedulläres Ver- hältnis	$0.28 \pm 0.09$ (0.12 – 0.53)	$0.29 \pm 0.10$ (0.14 – 0.55)	$0.28 \pm 0.10$ (0.12 – 0.55)

### 6.2.3. Nebenbefunde der histologischen Untersuchung

Bei 3 Kälbern (2 der Gruppe 3A und 1 der Gruppe 3B) wurde eine Melanose in der Nebennierenkapsel oder im Nebennierenmark festgestellt. Vier Kälber (1 der Gruppe 3A, 3 der Gruppe 3B) wiesen dilatierte Gefäße oder lokale Einblutungen auf. Diese traten bei 2 Kälbern im Nebennierenmark und bei einem Kalb in der Zona fasciculata/reticularis auf. Bei einem weiteren Kalb waren sowohl das Nebennierenmark und in geringerem Masse auch die Zona fasciculata/reticularis betroffen. Die Abgrenzung zwischen den einzelnen Schichten war in vielen Fällen nicht regelmässig, sondern wies diverse Ausstülpungen auf. Im Anschnitt waren im Nebennierenmark oft Rindeninselchen zu sehen.

### 6.2.4. Korrelationen zwischen Nebennierengewichten und Haarcortisolkonzentrationen

Zwischen den Haarcortisolkonzentrationen und den absoluten Gewichten der linken und rechten Nebennieren bestanden signifikante Korrelationen (links  $r = 0.38$ ,  $P < 0.01$ ; rechts  $r =$

0.36,  $P < 0.05$ ) (Abb. 7). Ebenso bestanden signifikante Korrelationen zwischen den Haarcortisolkonzentrationen und den relativen Nebennierengewichten (links und rechts  $r = 0.32$ ,  $P < 0.05$ ). Keine signifikanten Korrelationen wurden zwischen den Haarcortisolkonzentrationen der Kühe und den Nebennierengewichten der Kälber errechnet (links und rechts:  $r = -0.20$ ).

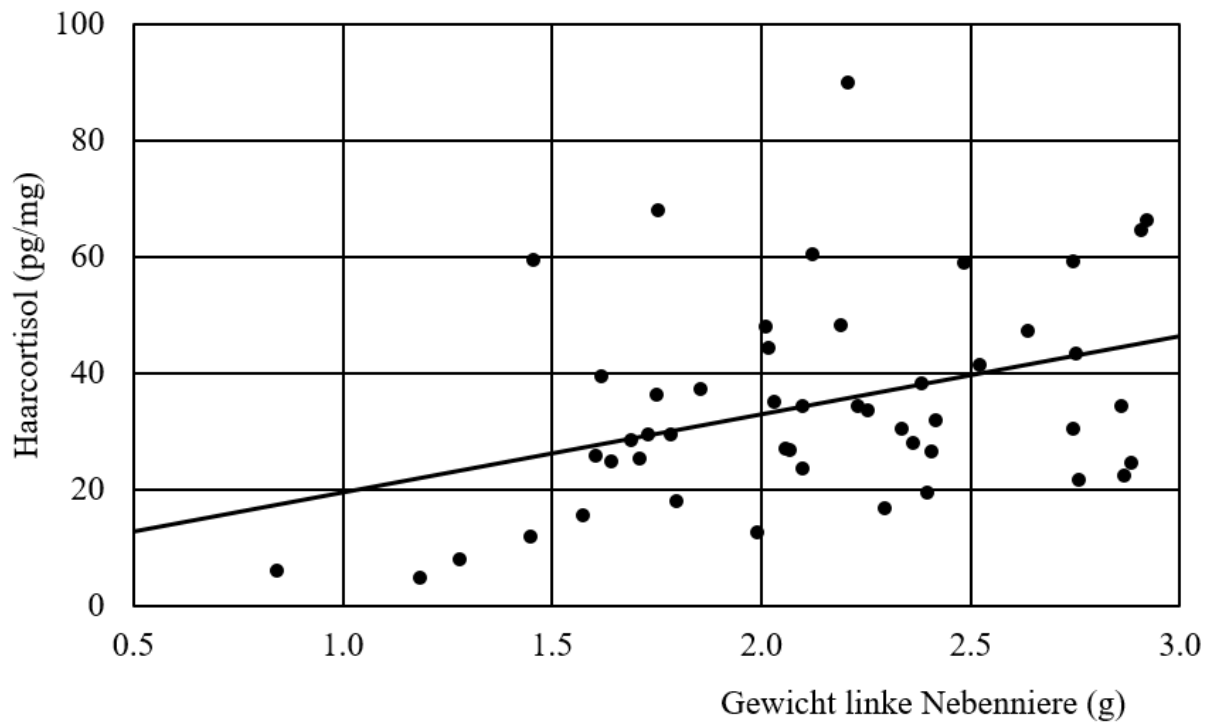


Abb. 7: Beziehung zwischen den Haarcortisolkonzentrationen der Kälber der Gruppe 3 und den absoluten Gewichten der linken Nebennieren ( $r = 0.38$ ,  $y = 13.47x + 6.09$ ,  $P < 0.01$ )

### 6.3. Haarcortisolkonzentrationen in Abhängigkeit von Rasse, Haarfarbe, Alter und Geschlecht

#### 6.3.1. Rasse

Die Haarcortisolkonzentrationen der Holsteinkühe waren signifikant höher als diejenigen der Schweizer Braun- und Fleckviehkühe (Tab. 5). Die anderen Rassen wurden aufgrund der kleinen Tierzahlen von diesem Vergleich ausgeschlossen. Bei den Kälbern war eine Auswertung der Haarcortisolkonzentrationen in Bezug auf die Rasse nicht möglich, da es sich in vielen Fällen um Gebrauchskreuzungen handelte.

Tab. 5: Haarcortisolkonzentrationen gruppiert nach Rassen bei Kühen der Gruppe 3 (Medianwerte, Schwankungsbreiten in Klammern). Gruppen mit gleichen Indizes unterscheiden sich signifikant  $P < 0.05$ .

Rassen	Kühe	Haarcortisol (pg/mg)
Schweizer Braunvieh	n = 17	0.5 <sup>a</sup> (0.25 - 2.33)
Schweizer Fleckvieh	n = 16	0.5 <sup>b</sup> (0.25 – 1.84)
Holstein Friesian	n = 7	0.7 <sup>ab</sup> (0.57 – 2.53)
Kreuzungen	n = 2	0.4 (0.25 - 0.46)
Rätisches Grauvieh	n = 2	0.25 (konstant)
Angus	n = 3	0.6 0.25 – 0.66)
Pustertaler Spritzen	n = 1	0.7 (konstant)

### 6.3.2. Haarfarbe

Bei den Kälbern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Haarfarben gefunden werden. Bei den Kühen wiesen schwarze Haare eine signifikant höhere Cortisolkonzentration als braune auf ( $P < 0.05$ , Tab. 6). Die beiden Rätischen Grauviehkühe mit grauen Haaren wurden nicht in den Vergleich miteinbezogen.

Tab. 6: Haarcortisolkonzentrationen gruppiert nach Haarfarben<sup>3</sup> bei Kühen und Kälbern der Gruppe 3 ( $\bar{x} \pm s$  bzw. Medianwerte, Schwankungsbreiten in Klammern). Gruppen mit gleichen Indizes unterscheiden sich signifikant  $P < 0.05$ .

Haarfarbe	Kühe	Haarcortisol (pg/mg)	Kälber	Haarcortisol (pg/mg)
Braun	n = 19	0.5 <sup>a</sup> (0.25 – 2.33)	n = 12	44.5 ± 22.78 (16.84 – 89.90)
Rot	n = 16	0.5 (0.25 – 1.84)	n = 17	30.6 ± 15.90 (4.96 – 60.60)
Schwarz	n = 11	0.7 <sup>a</sup> (0.25 – 2.53)	n = 11	30.0 ± 15.35 (7.98 – 59.29)
Grau	n = 2	konstant 0.25	n = 11	32.8 ± 12.23 (19.53 – 59.00)

### 6.3.3. Alter

Zwischen den Haarcortisolkonzentrationen und dem Alter der Kühe der Gruppe 3 bestand keine signifikante Korrelation ( $r = 0.14$ ).

### 6.3.4. Geschlecht

Die Haarcortisolkonzentrationen der 19 weiblichen (Median = 29.6 pg/mg, Schwankungsbreite 6.23 – 89.90) und der 32 männlichen Kälber ( $34.0 \pm 15.77$  pg/mg, Schwankungsbreite 4.96 – 68.12 pg/mg) der Gruppe 3 unterschieden sich nicht signifikant.

---

<sup>3</sup> Die braunen Haare stammten von 17 Braunvieh- und 2 Kreuzungskühen sowie von 3 Braunvieh- und 9 mischrassigen Kälbern, die roten von 16 Schweizer Fleckviehkühen sowie von 4 Schweizer Fleckvieh- und 13 mischrassigen Kälbern, die schwarzen von 7 Holstein Friesian-, 3 Angus- und 1 Pustertaler-Spritzen-Kühen sowie von 4 Holstein Friesian-, 3 Angus- und 4 mischrassigen Kälbern. Die grauen Haare wurden von 2 Rätischen Grauviehkühen sowie von 8 Braunvieh-, 1 Grauvieh- und 2 mischrassigen Kälbern gewonnen.

#### 6.4. Einfluss der Körpertemperatur bei den gesunden Tieren der Gruppe 1

Alle Kühe der Gruppe 1 waren mit einem intraruminalen Temperaturbolus versehen, welcher die Pansentemperatur in 5-minütigen Abständen ermittelte und an ein Auslesegerät sandte (siehe Kapitel 5.1.1. Kühe). Obschon alle Kühe klinisch gesund waren, wiesen 9 Kühe im letzten Trächtigkeitsdrittel an 1 bis 3 Tagen erhöhte intraruminale Temperaturen auf (Tab. 7). Es bestand aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Haarcortisolkonzentrationen von Kühen mit und ohne intraruminale Temperaturerhöhung im letzten Trächtigkeitsdrittel. Auch bei den Kälbern wurden keine Unterschiede gefunden (Tab. 8).

Tab. 7: Anzahl Fiebertage der Kühe der Gruppe 1 im letzten Trächtigkeitsdrittel. Datum in Klammern

Kuh	Nr.	Anzahl Tage mit T > 39.5 °C	Einmalige Erhöhung über 40.8 °C	Datum der Geburt
Palme	1	0	0	28.03.2016
Mahara	2	0	0	09.04.2016
Ragusa	3	3 (2.3., 4.3. und 5.3.16)	2 (4.3. und 5.3.16)	11.04.2016
Geraldine	4	0	0	14.04.2016
Jsabelle	5	0	0	17.04.2016
Bigi	6	0	0	27.06.2016
Fabiola	7	0	0	27.06.2016
Palma	8	1 (18.8.16)	0	23.08.2016
Ricola	9	0	0	06.09.2016
Priska	10	1 (17.9.16)	0	27.09.2016
Uscha	11	2 (1.11. und 10.11.16)	0	20.11.2016
Kelly	12	2 (31.10. und 1.11.16)	1 (1.11.16)	17.11.2016
Sibylle	13	0	0	20.12.2016
Sennerin	14	3 (10.2. bis 12.2.17)	0	19.02.2017
Paula	15	2 (6.1. und 7.1.17)	0	15.01.2017



Fortsetzung Tab. 7

Kuh	Nr.	Anzahl Tage mit $T > 39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$	Einmalige Erhöhung über $40.8\text{ }^{\circ}\text{C}$	Datum der Geburt
Halla	16	0	0	12.03.2017
Panaché	17	1 (19.3.17)	2 (24.3. und 30.3.17)	19.05.2017
Jetstream	18	0	0	02.06.2017
Paola	19	1 (15.1.17)	0	18.01.2017

Tab. 8: Haarcortisolkonzentrationen bei Kühen der Gruppe A gruppiert nach erhöhter intraruminaler Temperatur ( $\bar{x} \pm s$ )

Parameter	Temperatur im letzten Trächtigkeitsdrittel $\leq 39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  n = 10	Temperatur im letzten Trächtigkeitsdrittel $> 39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  n = 9
Haarcortisol (pg/mg) Kuh	$0.62 \pm 0.20$	$0.57 \pm 0.33$
Haarcortisol (pg/mg) Kalb	$26.62 \pm 11.92$	$35.57 \pm 10.99$

## **7. DISKUSSION**

### **7.1. Haarcortisolkonzentrationen**

#### **7.1.1. Vergleich der Haarcortisolkonzentrationen mit der Literatur**

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Haarcortisolkonzentrationen für gesunde Kühe der Gruppen 1 und 3A lagen zwischen 0.25 und 2.33 pg/mg mit einem Median von 0.5 pg/mg. Sie sind vergleichbar mit denjenigen anderer Studien, welche die gleiche Messmethode verwendeten. In früheren Arbeiten aus unserer Klinik wurden Konzentrationen von 0.43 pg/mg (0.32 - 0.55 pg/mg) (BRAUN et al., 2017a) und von  $0.69 \pm 0.45$  pg/mg (BRAUN et al., 2017b) ermittelt. In anderen Untersuchungen wurden deutlich höhere Haarcortisolkonzentrationen gemessen. Diese betrugen bei Holstein-Friesian-Kühen 3.29 pg/mg (COMIN et al., 2013), 5.38 pg/mg (PERIC et al., 2013), 11.7 pg/mg (BURNETT et al., 2015) und bei F1-Kreuzungen (Schwedisches Rotvieh x Montbéliard) 4.40 pg/mg (PERIC et al., 2013). Die verschiedenen hohen Bereiche sind vermutlich in den unterschiedlichen Methoden begründet (BRAUN et al., 2017a). In der vorliegenden Dissertation kam ein kombiniertes Verfahren von Flüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie (LC-MS/MS) zur Anwendung. Frühere Studien verwendeten Immunoassay-Verfahren wie RIAs (Radioimmunoassays) oder ELISAs (Enzyme-linked Immunosorbent Assays). Die Massenspektrometrie gilt jedoch als Goldstandard in der Haaranalytik (GOW et al., 2010). Bei den Immunoassay-Verfahren kommt es zu unterschiedlichen Kreuzreaktionen, was zu 2.5- bis 20-fach höheren Cortisolkonzentrationen führt (RUSSELL et al., 2015).

Auch die Lokalisation der Haarentnahme wirkt sich auf die Cortisolkonzentration aus. So wiesen Proben vom Schwanz eine signifikant höhere Cortisolkonzentration als solche von der Schulter oder der Hüfte auf (BURNETT et al., 2014). GHASSEMI NEJAD et al. (2019a) konnten hingegen keinen Unterschied zwischen Haarproben von Stirn, Widerrist und Flanke finden. In der vorliegenden Studie wurden die Haarproben am Hals entnommen.

#### **7.1.2. Vergleich der Haarcortisolkonzentrationen von Kühen und ihren Kälbern**

In allen Gruppen der hier untersuchten Tiere wiesen die neugeborenen Kälber signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen als ihre Mütter auf. Dies passt zu früher durchgeführten Studien, welche bei Kälbern, insbesondere kurz nach Geburt, viel höhere Haarcortisolkonzentrationen als bei Kühen gefunden haben. GONZÁLEZ-DE-LA-VARA et al. (2011) untersuchten Haarcortisolkonzentrationen von 15 Tage alten Kälbern und 2 Jahre alten Kühen. Dabei waren die Haarcortisolkonzentrationen im Haar der Kälber ( $114.5 \pm 14.43$  pg/mg) signifikant hö-

her als diejenigen der Kühe ( $12.15 \pm 1.85$  pg/mg). COMIN et al. (2008) bestimmten die Haarcortisolkonzentrationen von 21 Kälbern am Tag der Geburt und im Alter von 6 Monaten und sie stellten in diesem Zeitraum eine signifikante Abnahme von durchschnittlich 24.30 auf 5.90 pg/mg fest. Die 257 nicht trächtigen Kühe, welche in der gleichen Studie untersucht wurden, wiesen mit 3.96 pg/mg eine signifikant tiefere Haarcortisolkonzentration als die 6 Monate alten Kälber auf. HEIMBÜRGE et al. (2020) wiesen ebenso eine signifikante Abnahme der Haarcortisolkonzentration von der Geburt bis zum Alter von 6 Monaten nach. Auch der Vergleich verschiedener Studien ergab bei Kälbern höhere Haarcortisolkonzentrationen als bei Kühen. So lag der Median für Schlachtkälber bei 2.4 pg/mg (konventionelle Haltung) bzw. 2.3 pg/mg (Naturafarm) (BRAUN et al., 2019), während die Haarcortisolkonzentrationen bei Kühen mit 0.43 pg/mg (BRAUN et al., 2017a) bzw.  $0.69 \pm 0.45$  pg/mg (BRAUN et al., 2017b) deutlich tiefer waren. Als Ursache für die erhöhten Haarcortisolkonzentrationen von Kälbern gegenüber adulten Tieren wurden Stress durch Geburt, Absetzen, Neugruppierung und Transporte diskutiert (COMIN et al., 2008). Auch bei anderen Spezies wie Schwein (HEIMBÜRGE et al., 2020), Pferd (MONTILLO et al., 2014) und Schweinsaffe (GRANT et al., 2017) wurde eine signifikante Abnahme der Haarcortisolkonzentration vom Neugeborenen zum älteren Jungtier festgestellt.

In der vorliegenden Studie wurden die Haarproben am Tag der Geburt gewonnen und reflektierten damit den vorgeburtlichen Cortisolhaushalt. Die Ursache für die hohen Cortisolkonzentrationen muss also vor der Geburt, d. h. während der Gravidität gesucht werden.

Bei den meisten Säugetieren kommt es 10-15 Tage vor der Geburt zu einem Anstieg der Glukokortikoidkonzentrationen im fetalen Plasma (FOWDEN et al., 1998). Diese sorgen einerseits für die Ausreifung verschiedener Organe und andererseits sind sie Teil der endokrinen Geburtsauslösung (WHITTLE et al., 2001). In einer Studie von COMLINE et al. (1974) wurden die Plasmacortisolkonzentrationen bei Kuh und Kalb vor der Geburt untersucht. Dazu wurden bei 16 Jersey-Kühen zwischen dem 240. und 260. Trächtigkeitstag Katheter in die V. umbilicalis des Fetus sowie in die V. uterina, die A. circumflexa ilium und die V. circumflexa ilium der Kuh gelegt. Die Trächtigkeit der Kühe in dieser Studie dauerte weniger lang ( $264 \pm 5$  Tage) als die durchschnittliche Trächtigkeitsdauer bei Jersey-Kühen ( $282.26 \pm 0.08$  Tage; BLEUL, 2008). Zwischen dem 240. und 250. Trächtigkeitstag lag die fetale Plasmacortisolkonzentration im Bereich der Nachweisgrenze von 5 ng/ml, 7-10 Tage vor der Geburt lag der Mittelwert bei 10 ng/ml. In der letzten Woche vor dem Kalben stieg die fetale Plasmacortisolkonzentration kontinuierlich an; der Höchstwert ( $61 \pm 11$  ng/ml) wurde 1 Stunde vor Geburt erreicht. Interessanterweise wurden beim neugeborenen Kalb 15 Minuten nach der Geburt mit

94 ng/ml noch einmal signifikant höhere Werte gemessen. Die Plasmacortisolkonzentrationen der Mütter zeigten keinen signifikanten Anstieg vor oder während dem Kalben. In den letzten beiden Tagen vor der Kalbung war sie aber signifikant tiefer als diejenige der Kälber. Die erhöhten Cortisolkonzentrationen im fetalen Plasma können die signifikant höheren Haarcortisolkonzentrationen der Kälber gegenüber den Müttern evtl. erklären. Allerdings ist bislang unklar, wie lange das Haar innerhalb der Haut wächst, bevor es an der Oberfläche sichtbar wird. Laut BURNETT et al. (2015) widerspiegelt das abgeschnittene Haar die Plasmacortisolkonzentration von 2 Wochen vor der Haarentnahme. Beim erwachsenen Rind wurden aber unterschiedliche Haarwachstumsgeschwindigkeiten gemessen (BURNETT et al., 2014; MICHEL, 2016). BURNETT et al. (2014) beschrieben im Bereich der Schulter ein Haarwachstum von 0.03 mm/Tag. In der Masterarbeit von MICHEL (2016) wurden monatlich an der gleichen Stelle der linken Schulter Haarproben entnommen; diese waren durchschnittlich 0.7 cm lang, was ein Haarwachstum von ca. 0.2 mm/Tag ergab. Ereignisse wie Geburt oder Krankheit, welche im Vormonat der Probe auftraten, beeinflussten in der genannten Masterarbeit die Haarcortisolkonzentrationen. Je nach Haarwachstumsgeschwindigkeit des Kalbes *in utero*, welche bislang nicht erforscht ist, ist es möglich, dass ein Cortisolanstieg 10 Tage vor der Geburt in einer bei Geburt entnommenen Haarprobe nachweisbar ist oder nicht.

Eine weitere Möglichkeit ist die Übertragung von Cortisol der Mutter auf den Fetus. Die Cortisolkonzentration im Serum steigt bei der Kuh im Laufe der Trächtigkeit an (ALAMEEN und ABDELATIF, 2012). Das Gleiche gilt für die Haarcortisolkonzentrationen. Frisch gekalbte Kühe zeigten signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen ( $5.74 \pm 0.37$  pg/mg) als nicht trächtige Kühe ( $3.96 \pm 0.16$  pg/mg) (COMIN et al., 2008) und im Monat der Abkalbung sowie ein Monat danach waren die Haarcortisolkonzentrationen höher als der Mittelwert aller im Verlaufe eines Jahres monatlich entnommenen Proben (BRAUN et al., 2017b). In einer anderen Studie (TALLO-PARRA et al., 2018) unterschieden sich jedoch die Haarcortisolkonzentrationen von trächtigen und nicht trächtigen Kühen nicht, wobei allerdings keine Kühe im letzten Trächtigkeitsdrittel untersucht wurden.

Auch beim Menschen gibt es Studien, die beim Neugeborenen viel höhere Haarcortisolkonzentrationen als bei der Mutter ermittelten. HOFFMAN et al. (2017) wiesen bei neugeborenen Kindern eine durchschnittliche Haarcortisolkonzentration von 281.8 pg/mg und bei ihren Müttern von nur 15.9 pg/mg nach. HOLLANDERS et al. (2017) fanden bei Babys über fünf-fach höhere Haarcortisolkonzentrationen als bei ihren Müttern. Die letztgenannten Autoren errechneten zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen den Haarcortisolkonzentrationen von Mutter und Baby ( $r = 0.34$ ,  $n = 107$ ). In der vorliegenden Untersuchung waren die

erwähnten Korrelationen mit Korrelationskoeffizienten zwischen -0.14 und 0.18 viel geringer und nicht signifikant.

Wie in der Literaturübersicht beschrieben, kann Cortisol die Plazenta nur zu einem geringen Ausmass passieren und vom mütterlichen ins fetale Blut gelangen. Der Hauptanteil wird durch das Enzym 11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 $\beta$ -HSD2) in Cortison umgewandelt. Dies erklärt also nicht, weshalb die Cortisolkonzentration im Haar von Kälbern so viel höher als bei ihren Müttern ist. Es konnte keine Studie gefunden werden, welche die Ursache der viel höheren Haarcortisolkonzentrationen der Kälber gegenüber ihren Müttern erforscht hat. In früheren Studien beim Menschen wurde spekuliert, dass der Grund unterschiedliches Haarwachstum oder eine unterschiedliche Haarstruktur sein könnte (HOLLANDERS et al., 2017). Im Weiteren könnte die Haarcortisolkonzentration des Fetus durch Cortisol im Fruchtwasser beeinflusst werden (KAPOOR et al., 2016; HOFFMAN et al., 2017; HOLLANDERS et al., 2017).

Beim Menschen wird auch der Einfluss von placentarem Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) diskutiert (HOLLANDERS et al., 2017). Dieses Enzym kann in den mütterlichen und in den fetalen Kreislauf abgegeben werden und so bei Mutter und Fetus die Cortisolproduktion in den Nebennieren steigern. Placentares CRH wurde allerdings beim Rind bisher nicht nachgewiesen.

Möglicherweise wird die Cortisolkonzentration im Haar durch Bindung von Cortisol an Plasmaproteine, insbesondere Transcortin (corticosteroid binding globulin, CBG), beeinflusst (GRANT et al., 2017). Laut den Autoren widerspiegelt das Cortisol im Haar das ungebundene Cortisol im Blut. Bei den von GRANT et al. (2017) untersuchten Makaken war bei Neugeborenen weniger Cortisol an CBG gebunden als bei adulten Tieren. Bei neugeborenen Kindern repräsentiert das Cortisol im Haar die metabolische Aktivität nach der 28. Schwangerschaftswoche (GARERI und KOREN, 2010). Beim Rind ist weitere Forschung erforderlich, um zu verstehen, wie und wann beim Kalb während der Gravidität Cortisol in die Haare eingelagert wird. Ebenso ist unklar, ob es sich bei dem im Haar von neugeborenen Kälbern gemessenen Cortisol um fetales Cortisol oder um eine Kombination von fetalem und mütterlichem Cortisol handelt.

### **7.1.3. Haarcortisolkonzentrationen bei chronisch kranken Kühen der Gruppe 2 und ihren Kälbern**

In der vorliegenden Untersuchung waren die Haarcortisolkonzentrationen der Kälber kranker Kühe signifikant tiefer als diejenigen der Kälber gesunder Kühe. Diese Beobachtung passt zu den Untersuchungen bei Menschen (VAN DER VOORN et al., 2019) und Rhesusaffen (KAPOOR et al., 2016), in denen festgestellt wurde, dass Stress während der Gravidität bei Neugeborenen zu tieferen Haarcortisolkonzentrationen führte. Wie in der Literaturübersicht beschrieben, führen Stress und Erkrankungen beim adulten Tier/Menschen zu erhöhten Blut- und Haarcortisolkonzentrationen. Auch in dieser Studie wiesen die kranken Kühe tendenziell höhere Haarcortisolkonzentrationen ( $P = 0.06$ ) als die gesunden Kühe auf. Als Barriere für den Cortisolaustausch zwischen Mutter und Fetus fungiert, wie in der Literaturübersicht erläutert, das Enzym 11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 $\beta$ -HSD2). Dieses Enzym wurde in den Plazenten diverser Säugetiere nachgewiesen (CHAPMAN et al., 2013). Verschiedene Krankheiten und Stress können die Effektivität des plazentaren Enzyms 11 $\beta$ -HSD2 reduzieren (MAIRESSE et al., 2007; JENSEN PEÑA et al., 2012; CHAPMAN et al., 2013). Beim Schaf führte Unterernährung zu einer tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Reduktion von 11 $\beta$ -HSD2 (CONNOR et al., 2009). Bei hochschwangeren Frauen wurde bei Präeklampsie eine reduzierte 11 $\beta$ -HSD2-Aktivität festgestellt. Die Feten dieser Mütter wiesen im Nabelschnurblut eine erhöhte Cortisolkonzentration auf. Die Autoren vermuteten darin einen Mechanismus zur schnelleren Reifung und Geburtsvorbereitung des Fetus (CHAPMAN et al., 2013).

Eine mögliche Erklärung für die signifikant tieferen Haarcortisolkonzentrationen der Kälber kranker Mütter könnte sein, dass mehr mütterliches Cortisol die Plazentarschranke überwinden kann und anschliessend durch negativen Feedback die Cortisolbildung in den fetalen Nebennieren reduziert. Diese Theorie wird unterstützt durch eine Studie von KERZNER et al. (2002), in welcher Schafen zwischen dem 104. und 106. Trächtigkeitstag Dexamethason verabreicht wurde. Die Feten der behandelten Gruppe wiesen im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe eine tiefere Plasmacortisolkonzentration und eine geringere Expression von 11 $\beta$ -HSD2 in den Plazenten auf. BRAUN et al. (2009) wiesen nach, dass sich die Reaktion des Fetus nach Injektion von Dexamethason zeitabhängig verändert. Wenn trächtige Schafe am 40. Trächtigkeitstag mit Dexamethason behandelt wurden, waren die Plasmacortisolkonzentrationen ihrer Feten am Tag 50 signifikant höher als die von Feten nicht behandelter Schafe. An den Trächtigkeitstagen 100 und 125 konnten keine Unterschiede mehr festgestellt werden und

am 140. Trächtigkeitstag wiesen die Feten der Kontrolltiere signifikant höhere Cortisolkonzentrationen als diejenigen der mit Dexamethason behandelten Tiere auf. Die Autoren dieser Studie vermuteten, dass Dexamethason bei den Feten die HPA-Achse unterdrückte und so in den fetalen Nebennieren zu einer geringeren Cortisolsynthese und -freisetzung führte. Bei Schafen am 120. Trächtigkeitstag wurde gezeigt, dass mindestens 60 % des Cortisols im Plasma des Fetus von den fetalen Nebennieren produziert wird und nicht von der Mutter stammt (BEITINS et al., 1970).

Eine weitere Erklärung für die höheren Cortisolkonzentrationen bei den Neugeborenen könnte sein, dass kleine lipophile Hormone wie Cortisol die Plazenta ungehindert passieren können (MEINECKE, 2000). Wie vorher beschrieben, wird allerdings ein Grossteil des mütterlichen Cortisols durch das Enzym 11 $\beta$ -HSD2 metabolisiert. Dennoch gelangt ein Teil des mütterlichen Cortisols unverändert in den Fetus. In einem *in-vitro*-Modell beim Menschen waren dies allerdings nur ca. 3 % (STIRRAT et al., 2018). Vorstellbar wäre nun, dass bei erhöhten mütterlichen Plasmacortisolkonzentrationen auch mehr Cortisol zum Fetus gelangt, was initial zu einer erhöhten Cortisolkonzentration im fetalen Kompartiment, auf längere Zeit aber zu einer Unterdrückung der fetalen HPA-Achse führt (KAPOOR et al., 2016). Die Haarcortisolkonzentrationen von intrauterin gestressten Feten wären dann tiefer als bei nicht gestressten, da im Haar der Langzeiteffekt dargestellt wird. Dies passt zu früheren Studien, welche über erhöhte Cortisol- bzw. Corticosteronkonzentrationen bei einer stressbelasteten Schwangerschaft bzw. Trächtigkeit bei Affen, Ratten, Meerschweinchen und Menschen berichteten (KAPOOR et al., 2006; SARKAR et al., 2008; WEINSTOCK, 2008). Die Cortisolkonzentrationen wurden in diesen Studien aber in schneller beeinflussbaren Medien wie fetalem Blut und Amnionflüssigkeit bestimmt (KAPOOR et al., 2006; SARKAR et al., 2008; WEINSTOCK, 2008).

#### **7.1.4. Vergleich von gesunden Kühen mit chronisch kranken Kühen der Gruppen 1 und 2**

In dieser Studie gab es einen deutlichen Trend für höhere Haarcortisolkonzentrationen bei den kranken im Vergleich zu den gesunden Kühen ( $P = 0.06$ ). Frühere Studien zeigten, dass vor allem chronische Erkrankungen zu einer deutlich erhöhten Haarcortisolkonzentration führen (COMIN et al., 2013; BURNETT et al., 2015; BRAUN et al., 2017a). Dennoch scheint auch die Art der Erkrankung entscheidend zu sein. In einer früheren Studie wurden wegen verschiedenen Krankheiten geschlachtete Kühe mit gesunden Tieren verglichen (BRAUN et al., 2017a). Dabei zeigten nur Kühe mit Lahmheiten, gastrointestinalen Problemen, Mastitis,

Pneumonie/Peritonitis und solche mit multiplen Erkrankungen signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen als gesunde Tiere. Dies könnte der Grund sein, dass der Unterschied zwischen den Kühen in den Gruppen 1 und 2 in der vorliegenden Dissertation nicht signifikant war. Für Untersuchungen in der Gruppe 2 wurden alle Arten von Krankheiten berücksichtigt, die länger als drei Wochen dauerten. Aufgrund der kleinen Gruppengrösse wurde keine Aufteilung nach unterschiedlichen Krankheiten durchgeführt. Für eine weiterführende Studie müsste jedenfalls eine grössere Gruppe an chronisch kranken Tieren untersucht werden, damit eine krankheitsbezogene Aufteilung statistisch auswertbar wird.

## **7.2. Nebennieren**

### **7.2.1. Korrelationen zwischen Nebennierengewichten und Haarcortisolkonzentrationen**

Zwischen den Haarcortisolkonzentrationen der Kälber und den absoluten bzw. relativen Nebennierengewichten bestanden signifikante Korrelationen. Keine Beziehungen konnten jedoch zwischen den Nebennierengewichten der Kälber und den mütterlichen Haarcortisolkonzentrationen sowie zwischen den Haarcortisolkonzentrationen von Mutter und Kalb gefunden werden. Dies spricht gegen einen direkten Zusammenhang zwischen den Haarcortisolkonzentrationen von Mutter und Kalb. Sowohl beim Menschen als auch beim Schaf konnte aber ein Austausch von Cortisol von Mutter zu Fetus und beim Schaf auch umgekehrt nachgewiesen werden (BEITINS et al., 1970; BEITINS et al., 1973; GLOVER et al., 1999; FIELD und DIEGO, 2008; CHAPMAN et al., 2013). In einer früheren Studie am Menschen wurde eine Korrelation zwischen mütterlichen und neonatalen Haarcortisolkonzentrationen gefunden (HOLLANDERS et al., 2017).

Es könnte sein, dass die Haarcortisolkonzentration des Kalbes stärker durch fetales als durch maternales, die Plazentarschranke überwindendes Cortisol beeinflusst wird. Beim Schaf wurde belegt, dass mehr als 60 % des Plasmacortisols im Fetus durch die eigenen Nebennieren gebildet werden (BEITINS et al., 1970). Bei adulten Ratten und Menschen wurde eine höhere Cortisolproduktion mit einer Gewichts- und Grössenzunahme der Nebennieren in Verbindung gebracht (LESAGE et al., 2001; AGRONS et al., 2017). Im Gegensatz dazu wurde bei Rindern kein Zusammenhang zwischen Nebennierengewicht und Haarcortisolkonzentration nachgewiesen (BRAUN et al., 2017a; WIEST, 2018).



### **7.2.2. Einfluss von Stress und Erkrankungen auf das Nebennierengewicht**

In dieser Studie waren die linken Nebennieren minimal schwerer als die rechten. Gleiche Befunde wurden bei der Untersuchung von Nebennieren von Schlachtkälbern (BRAUN et al., 2019) und von gesunden und kranken Schlachtkühen erhoben (BRAUN et al., 2017a).

Die Nebennierengewichte von Kälbern kranker und gesunder Mütter unterschieden sich nicht. Im Gegensatz dazu fanden KOKO et al. (2004) bei Ratten nach akutem Hitzestress signifikant kleinere und leichtere Nebennieren. Auch die Nebennieren von männlichen Ratten waren bei Geburt leichter, wenn sie pränatalem Stress ausgesetzt waren (MAIRESSE et al., 2007; DARNAUDÉRY und MACCARI, 2008). Wie in der Literaturübersicht beschrieben, existieren diverse Studien, die eine Übertragung von mütterlichem Stress auf den Nachwuchs nahelegen. Allerdings scheint das Gewicht der Nebennieren kein guter Parameter zu sein, um diesen Effekt darzustellen. LAY et al. (1997) untersuchten Nebennieren von neugeborenen Kälbern, deren Mütter während der Trächtigkeit mehrfach transportiert wurden. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren relativen Nebennierengewichten der transportierten Gruppe (26.8 mg/kg KG) und den Kontrollen (20.4 mg/kg KG) finden. Hingegen waren die Hypophysen der Kälber transportierter Kühe signifikant schwerer (12.6 vs. 8.3 mg/kg KG). Auch die Nebennierengewichte von Lämmern, deren Mütter während der Trächtigkeit täglich mit Cortisol behandelt wurden, unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrolltiere (KELLER-WOOD et al., 2014). Beim Schwein führte pränataler Stress gar zu einem erhöhten relativen Nebennierengewicht der Ferkel (gemessen am 4. Tag post partum) (OTTEN et al., 2010).

### **7.2.3. Corticomedulläres Verhältnis**

Das in dieser Arbeit ermittelte corticomedulläre Verhältnis (CMV) war für die Kälber gesunder und kranker Mütter praktisch identisch ( $0.28 \pm 0.09$  vs.  $0.29 \pm 0.10$ ). Ebenso kein Unterschied bezüglich CMV fanden LAY et al. (1997) bei Kälbern mit und ohne intrauterinem Transportstress. Frühere Untersuchungen bei Kühen ergaben bei Schlachtkälbern ein CMV von 0.50 und bei Kühen ein solches von 0.92 für akut bzw. von 0.80 für chronisch kranke Kühe (STIRNIMANN, 2017; BRAUN et al., 2019). Ein altersabhängiger Anstieg des CMV wurde beim Pferd beobachtet. Das CMV stieg von 2.03 bei Fohlen auf 4.00 bei adulten Tieren (LUMNITZ, 2017).

#### **7.2.4. Morphometrische Vermessung der rechten Nebenniere**

Anlass für die morphometrische Untersuchung der Nebennieren war die Hypothese, dass chronischer Stress zu einer vermehrten Cortisolausschüttung und deshalb zu einer Dickenzunahme der Nebennierenrinde führt. Bei mit *Psoroptes ovis* infizierten und nicht dagegen behandelten Rindern waren die Nebennieren signifikant grösser als bei nicht infizierten Kontrolltieren und bei infizierten, mit Ivermectin behandelten Rindern. Histologisch wurde bei den infizierten unbehandelten Rindern eine Hyperplasie der Zona fasciculata festgestellt (BLUTKE et al., 2015). Eine chronische ACTH-Stimulation führte beim Menschen zu grösseren und auch schwereren Nebennieren; histologisch wurde eine Verbreiterung der Zona fasciculata und reticularis gesehen (BERTAGNA, 2017). Im Weiteren führten mit einer erhöhten ACTH-Produktion verbundene Tumoren (z. B. Hypophysenadenom, kleinzelliges Bronchialkarzinom oder neuroendokrine Tumoren des Pankreas) zu bilateral vergrösserten Nebennieren, was sich histologisch in einer Hyperplasie der Nebennierenrinde und teilweise knotigen Veränderungen manifestierte (AGRONIS et al., 2017). Das Ziel der Arbeit war es, zu eruieren, wie sich die Nebennieren beim ungeborenen Kalb verändern. Wenn die Nebennieren durch chronischen Stress und Erkrankungen im gleichen Mass wie bei der Mutter zur Cortisolproduktion angeregt würden, wäre eine Vergrösserung denkbar. Möglich wären auch verkleinerte Nebennieren, da die Cortisolproduktion des Kalbes durch das hohe Cortisol der Mutter unterdrückt werden könnte. Im Rahmen dieser Dissertation konnte keiner der hypothetischen Effekte nachgewiesen werden. Die Nebennieren der Kälber von gesunden und kranken Kühe unterschieden sich nicht.

#### **7.2.5. Nebenfunde der histologischen Untersuchung**

Bei den histologischen Untersuchungen der Nebennieren wurden ähnliche Befunde wie zuvor bei adulten Schlachtkühen (JELINEK und KONECNY, 2011; STIRNIMANN, 2017) und Schlachtkälbern (BRAUN et al., 2019) gefunden. Schon bei den neugeborenen Kälbern stellte sich die Nebennierenkapsel oft unregelmässig dar, da sie diverse Einstülpungen bis in die Rinde aufwies. Im Anschnitt wurden diverse Rindeninselchen mitten im Nebennierenmark festgestellt, was auf eine unregelmässige Ausdehnung dieser Schicht schliessen liess. Bei 3 Kälbern wurden, wie auch schon früher beschrieben (STIRNIMANN, 2017; BRAUN et al., 2019), melanotische Veränderungen gesehen. Diesen soll allerdings keine pathologische Bedeutung zukommen (SMOLLICH und MICHEL, 1992).

### **7.3. Schlussfolgerungen**

Mit dieser Studie wurde gezeigt, dass neugeborene Kälber eine viel höhere Haarcortisolkonzentration als ihre Mütter aufweisen. Auch wenn in keiner der Gruppen eine signifikante Korrelation zwischen Mutter und Kalb gefunden wurde, wirkte sich der Gesundheitszustand der Mutter auf das Kalb aus. Die tendenziell höhere Haarcortisolkonzentration der kranken Kühe führte zu einer signifikanten Reduktion der Haarcortisolkonzentration ihrer Kälber. Die Hypothese, dass chronische Krankheiten der Kuh während des letzten Trächtigkeitsdrittels die Haarcortisolkonzentration des Kalbes verändern, wurde mit dieser Studie unterstützt. Inwiefern dies Auswirkungen auf das spätere Leben des Kalbes und insbesondere auf dessen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und sein Immunsystem hat, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. Die Messung von Cortisol im Haar hat sich als guter Marker für die vorgeburtliche Beeinflussung des Kalbes durch Krankheiten der Mutter erwiesen.

Auch wenn ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nebennierengewicht und Haarcortisolkonzentration festgestellt werden konnte, eignet sich das Nebennierengewicht nicht, um Unterschiede zwischen Kälbern gesunder und kranker Mütter festzustellen. Dasselbe gilt für die Vermessung der Nebennierenstrukturen.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

ACCORSI, P. A., E. CARLONI, P. VALSECCHI, R. VIGGIANI, M. GAMBERONI, C. TAMANINI and E. SEREN (2008): Cortisol determination in hair and faeces from domestic cats and dogs. *Gen. Comp. Endocrinol.* 155, 398-402.

AGRON, M. M., C. T. JENSEN, M. A. HABRA, C. O. MENIAS, A. M. SHAABAN, N. A. WAGNER-BARTAK, A. M. ROMAN-COLON and K. M. ELSAYES (2017): Adrenal cortical hyperplasia: diagnostic workup, subtypes, imaging features and mimics. *Br. J. Radiol.* 90, 20170330.

ALAMEEN, A. O. and A. M. ABDELATIF (2012): Metabolic and endocrine responses of crossbred dairy cows in relation to pregnancy and season under tropical conditions. *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.* 12 1065-1074.

AL-HADDAD, B. J. S., B. JACOBSSON, S. CHABRA, D. MODZELEWSKA, E. M. OLSON, R. BERNIER, D. A. ENQUOBAHRIE, H. HAGBERG, S. ÖSTLING, L. RAJAGOPAL, K. M. ADAMS WALDORF and V. SENGPIEL (2019a): Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero. *JAMA Psychiatry* 76, 594-602.

AL-HADDAD, B. J. S., E. OLER, B. ARMISTEAD, N. A. ELSAYED, D. R. WEINBERGER, R. BERNIER, I. BURD, R. KAPUR, B. JACOBSSON, C. WANG, I. MYSOREKAR, L. RAJAGOPAL and K. M. ADAMS WALDORF (2019b): The fetal origins of mental illness. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 221, 549-562.

ARNOTT, G., D. ROBERTS, J. A. ROOKE, S. P. TURNER, A. B. LAWRENCE, and K. M. RUTHERFORD (2012): Board invited review: The importance of the gestation period for welfare of calves: maternal stressors and difficult births. *J. Anim. Sci.* 90, 5021-5034.

ATLADÓTTIR, H. O., M. G. PEDERSEN, P. THORSEN, P. B. MORTENSEN, B. DELEURAN, W. W. EATON and E. T. PARNER (2009): Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics* 124, 687-694.

BAILEY, M. T., G. R. LUBACH and C. L. COE (2004): Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 38, 414-421.

BEERDA, B., M. B. SCHILDER, W. BERNADINA, J. A. VAN HOOFF, H. W. DE VRIES and J. A. MOL (1999): Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. II. Hormonal and immunological responses. *Physiol. Behav.* 66, 243-254.

BEIJERS, R., J. JANSEN, M. RIKSEN-WALRAVEN and C. DE WEERTH (2010): Maternal prenatal anxiety and stress predict infant illnesses and health complaints. *Pediatrics* 126, e401-409.

BEITINS, I. Z., A. KOWARSKI, D. W. SHERMETA, R. A. DE LEMOS and C. J. MIGEON (1970): Fetal and maternal secretion rate of cortisol in sheep: diffusion resistance of the placenta. *Pediatr. Res.* 4, 129-134.

BEITINS, I. Z., F. BAYARD, I. G. ANCES, A. KOWARSKI and C. J. MIGEON (1973): The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of cortisol and cortisone in pregnancy near term. *Pediatr. Res.* 7, 509-519.

- BENEDIKTSSON, R., R. S. LINDSAY, J. NOBLE, J. R. SECKL and C. R. EDWARDS (1993): Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 341, 339-341.
- BENNETT, A. and V. HAYSEN (2010): Measuring cortisol in hair and saliva from dogs: coat color and pigment differences. *Domest. Anim. Endocrinol.* 39, 171-180.
- BERTAGNA, X. (2017): Effects of chronic ACTH excess on human adrenal cortex. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 8, 43.
- BINZ, T. M., U. BRAUN, M. R. BAUMGARTNER and T. KRAEMER (2016): Development of an LC-MS/MS method for the determination of endogenous cortisol in hair using <sup>13</sup>C<sub>3</sub>-labeled cortisol as surrogate analyte. *J. Chromatogr. B.* 1033, 65-72.
- BLEUL, U. (2008): Einfluss der Rasse auf die Gestation und Geburt beim Rind. *Tierärztl. Prax.* 36(G), 171-178.
- BLUTKE, A., P. BÖRJES, N. HERBACH, K. PFISTER, D. HAMEL, S. REHBEIN and R. WANKE (2015): Acaricide treatment prevents adrenocortical hyperplasia as a long-term stress reaction to psoroptic mange in cattle. *Vet. Parasitol.* 207, 125-133.
- BRAUN, T., S. LI, D. M. SLOBODA, W. LI, M. C. AUDETTE, T. J. MOSS, S. G. MATTHEWS, G. POLGLASE, I. NITSOS, J. P. NEWNHAM and J. R. CHALLIS (2009): Effects of maternal dexamethasone treatment in early pregnancy on pituitary-adrenal axis in fetal sheep. *Endocrinology* 150, 5466-5477.
- BRAUN, U., G. CLAVADETSCHER, M. R. BAUMGARTNER, B. RIOND and T. M. BINZ (2017a): Hair cortisol concentration and adrenal gland weight in healthy and ill cows. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 159, 493-495.
- BRAUN, U., N. MICHEL, M. R. BAUMGARTNER, M. HÄSSIG and T. M. BINZ (2017b): Cortisol concentration of regrown hair and hair from a previously unshorn area in dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 114, 412-415.
- BRAUN, U., A. WIEST, T. LUTZ, B. RIOND, M. STIRN, M. HILBE, M. R. BAUMGARTNER and T. M. BINZ (2019): Hair cortisol concentration in veal calves reared under two different welfare production labels. *Res. Vet. Sci.* 123, 286-292.
- BURNETT, T. A., A. M. MADUREIRA, B. F. SILPER, A. NADALIN, A. TAHMASBI, D. M. VEIRA and R. L. CERRI (2014): Short communication: Factors affecting hair cortisol concentrations in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97, 7685-7690.
- BURNETT, T. A., A. M. MADUREIRA, B. F. SILPER, A. TAHMASBI, A. NADALIN, D. M. VEIRA and R. L. CERRI (2015): Relationship of concentrations of cortisol in hair with health, biomarkers in blood, and reproductive status in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 98, 4414-4426.
- BUSCH, J. R., S. B. LUNDEMOSE, N. LYNNERUP, C. JACOBSEN, M. B. JØRGENSEN and J. BANNER (2020): Enlargement of the human adrenal zona fasciculata and chronic psychiatric illness - an autopsy-based study. *Stress* 23, 69-76.

- CHAPMAN, K., M. HOLMES and J. SECKL (2013): 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol. Rev.* 93, 1139-1206.
- CHUNG, E. K., K. F. MCCOLLUM, I. T. ELO, H. J. LEE and J. F. CULHANE (2004): Maternal depressive symptoms and infant health practices among low-income women. *Pediatrics* 113, e523-e529.
- COBURN, S. S., L. J. LUECKEN, I. A. RYSTAD, B. LIN, K. A. CRNIC and N. A. GONZALES (2018): Prenatal maternal depressive symptoms predict early infant health concerns. *Matern. Child Health J.* 22, 786-793.
- COMI, A. M., A. W. ZIMMERMAN, V. H. FRYE, P. A. LAW and J. N. PEEDEN (1999): Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J. Child. Neurol.* 14, 388-394.
- COMIN, A., L. TIDU, G. CORNACCHIA, A. CAPPÀ, B. RENAVILLE and A. PRANDI (2008): Neonatal period and hair cortisol in cattle as a marker of stress. XVI. Congress of the Mediterranean Federation for Health and Production of Ruminants (FeMeSPrum). Zadar, Croatia, 2008, 221-225.
- COMIN, A., A. PRANDI, T. PERIC, M. CORAZZIN, S. DOVIER and S. BOVOLENTA (2011): Hair cortisol levels in dairy cows from winter housing to summer highland grazing. *Livest. Sci.* 138, 69-73.
- COMIN, A., T. PERIC, M. CORAZZIN, M. C. VERONESI, T. MELONI, V. ZUFFERLI, G. CORNACCHIA and A. PRANDI (2013): Hair cortisol as a marker of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in Friesian dairy cows clinically or physiologically compromised. *Livest. Sci.* 152, 36-41.
- COMLINE, R. S., L. W. HALL, R. B. LAVELLE, P. W. NATHANIELSZ and M. SILVER (1974): Parturition in the cow: Endocrine changes in animals with chronically implanted catheters in the foetal and maternal circulations. *J. Endocrinol.* 63, 451-472.
- CONNOR, K. L., F. H. BLOOMFIELD, M. H. OLIVER, J. E. HARDING and J. R. CHALLIS (2009): Effect of periconceptional undernutrition in sheep on late gestation expression of mRNA and protein from genes involved in fetal adrenal steroidogenesis and placental prostaglandin production. *Reprod. Sci.* 16, 573-583.
- COOKSON, H., R. GRANELL, C. JOINSON, Y. BEN-SHLOMO and A. J. HENDERSON (2009): Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 123, 847-853.
- COPPOLA, C. L., T. GRANDIN and R. M. ENNS (2006): Human interaction and cortisol: can human contact reduce stress for shelter dogs? *Physiol. Behav.* 87, 537-541.
- CREUTZINGER K. C., J. M. STOOKEY, T. W. MARFLEET, J. R. CAMPBELL, D. M. JANZ, F. J. MARQUÉS and Y. M. SEDDON (2017): An investigation of hair cortisol as a measure of long-term stress in beef cattle: results from a castration study. *Can. J. Anim. Sci.* 97, 499-509.

- CROEN, L. A., J. K. GREETHER, C. K. YOSHIDA, R. ODOULI and J. VAN DE WATER (2005): Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 159, 151-157.
- DABELEA, D., W. C. KNOWLER and D. J. PETTITT (2000): Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J. Matern. Fetal Med.* 9, 83-88.
- DAHL, G. E., A. L. SKIBIEL and J. LAPORTA (2019): In utero heat stress programs reduced performance and health in calves. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* 35, 343-353.
- DARNAUDÉRY, M. and S. MACCARI (2008): Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Res. Rev.* 57, 571-585.
- DAVENPORT, M. D., S. TIEFENBACHER, C. K. LUTZ, M. A. NOVAK and J. S. MEYER (2006): Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *Gen. Comp. Endocrinol.* 147, 255-261.
- DAVIS, E. P. and C. A. SANDMAN (2010): The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Dev.* 81, 131-148.
- DETTENBORN, L., A. TIETZE, F. BRUCKNER and C. KIRSCHBAUM (2010): Higher cortisol content in hair among long-term unemployed individuals compared to controls. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1404-1409.
- DODIC, M., C. N. MAY, E. M. WINTOUR and J. P. COGHLAN (1998): An early prenatal exposure to excess glucocorticoid leads to hypertensive offspring in sheep. *Clin. Sci. (Lond.)* 94, 149-155.
- DODIC, M., A. PEERS, J. P. COGHLAN, C. N. MAY, E. LUMBERS, Z. YU and E. M. WINTOUR (1999): Altered cardiovascular haemodynamics and baroreceptor-heart rate reflex in adult sheep after prenatal exposure to dexamethasone. *Clin. Sci. (Lond.)* 97, 103-109.
- EASTWOOD, J., F. A. OGBO, A. HENDRY, J. NOBLE and A. PAGE (2017): The impact of antenatal depression on perinatal outcomes in Australian women. *PLoS One* 12, e0169907.
- ERIKSSON, U. J. (1984): Diabetes in pregnancy: Retarded fetal growth, congenital malformations and feto-maternal concentrations of zinc, copper and manganese in the rat. *J. Nutr.* 114, 477-484.
- FIELD, T., M. DIEGO, J. DIETER, M. HERNANDEZ-REIF, S. SCHANBERG, C. KUHN, R. YANDO and D. BENDELL (2004): Prenatal depression effects on the fetus and the newborn. *Infant. Behav. Dev.* 27, 216-229.
- FIELD, T., M. HERNANDEZ-REIF, M. DIEGO, B. FIGUEIREDO, S. SCHANBERG and C. KUHN (2006): Prenatal cortisol, prematurity and low birthweight. *Infant Behav. Dev.* 29, 268-275.

- FIELD, T. and M. DIEGO (2008): Cortisol: the culprit prenatal stress variable. *Int. J. Neurosci.* 118, 1181-1205.
- FISCHER-TENHAGEN, C., M. LADWIG-WIEGARD, W. HEUWIESER and C. THÖNE-REINEKE (2018): Short communication: Is hair cortisol a potential indicator for stress caused by chronic lameness in dairy cows? *J. Dairy Sci.* 101, 5439-5443.
- FOWDEN, A. L., J. LI and A. J. FORHEAD (1998): Glucocorticoids and the preparation for life after birth: Are there long-term consequences of the life insurance? *Proc. Nutr. Soc.* 57, 113-122.
- GARERI, J. and G. KOREN (2010): Prenatal hair development: Implications for drug exposure determination. *Forensic Sci. Int.* 196, 27-31.
- GHASSEMI NEJAD, J., B. H. LEE, J. Y. KIM, B. W. KIM, B. CHEMERE, K. H. PARK and K. I. SUNG (2019a): Comparing hair cortisol concentrations from various body sites and serum cortisol in Holstein lactating cows and heifers during thermal comfort zone. *J. Vet. Behav.* 30, 92-95.
- GHASSEMI NEJAD, J., K. H. PARK, F. FORGHANI, H. G. LEE, J. S. LEE and K. I. SUNG (2019b): Measuring hair and blood cortisol in sheep and dairy cattle using RIA and ELISA assay: a comparison. *Biol. Rhythm Res.* 51, 887-897.
- GITAU, R., A. CAMERON, N. M. FISK and V. GLOVER (1998): Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet* 352, 707-708.
- GITAU, R., N. M. FISK, J. M. TEIXEIRA, A. CAMERON and V. GLOVER (2001): Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 104-109.
- GLOVER, V., J. TEIXEIRA, R. GITAU and N. M. FISK (1999): Mechanisms by which maternal mood in pregnancy may affect the fetus. *Contemp. Rev. Obstet. Gynecol.* 11, 155-160.
- GONZÁLEZ-DE-LA-VARA, Mdel R., R. A. VALDEZ, V. LEMUS-RAMIREZ, J. C. VÁZQUEZ-CHAGOYÁN, A. VILLA-GODOY and M. C. ROMANO (2011): Effects of adrenocorticotrophic hormone challenge and age on hair cortisol concentrations in dairy cattle. *Can. J. Vet. Res.* 75, 216-221.
- GOW, R., S. THOMSON, M. RIEDER, S. VAN UUM and G. KOREN (2010): An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic Sci. Int.* 196, 32-37.
- GRÄBNER, M., E. KANITZ and W. OTTEN (2009): Prenatal stress in farm animals: a survey. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 122, 73-81.
- GRANT, K. S., J. M. WORLEIN, J. S. MEYER, M. A. NOVAK, R. KROEKER, K. ROSENBERG, C. KENNEY and T. M. BURBACHER (2017): A longitudinal study of hair cortisol concentrations in *Macaca nemestrina* mothers and infants. *Am. J. Primatol.* 79, 1-9.



GROENEVELD, M. G., H. J. VERMEER, M. LINTING, G. NOPPE, E. F. VAN ROSSUM and M. H. VAN IJZENDOORN (2013): Children's hair cortisol as a biomarker of stress at school entry. *Stress* 16, 711-715.

GROTE, N. K., J. A. BRIDGE, A. R. GAVIN, J. L. MELVILLE, S. IYENGAR and W. J. KATON (2010): A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 1012-1024.

HASELBECK, C., A. KULLE, U. NIEDERBERGER, T. O. BERGMANN, E. STEINMANN, P. M. HOLTERHUS, F. PETERMANN und W. D. GERBER (2013): Fötale Programmierung. *Kindheit und Entwicklung* 22, 224-231.

HASELBECK, C., U. NIEDERBERGER, A. KULLE, K. WACHE, E. BRAUNER, M. GUTERMUTH, P. M. HOLTERHUS, W. D. GERBER and M. SINIATCHKIN (2017): Pre-natal maternal distress seems to be associated with the infant's temperament and motor development: an explorative study. *J. Neural. Transm. (Vienna)* 124, 881-890.

HAY, W. W. (2012): Care of the infant of the diabetic mother. *Curr. Diab. Rep.* 12, 4-15.

HEIMBÜRGE, S., E. KANITZ and W. OTTEN (2019): The use of hair cortisol for the assessment of stress in animals. *Gen. Comp. Endocrinol.* 270, 10-17.

HEIMBÜRGE, S., E. KANITZ, A. TUCHSCHERER and W. OTTEN (2020): Within a hair's breadth - Factors influencing hair cortisol levels in pigs and cattle. *Gen. Comp. Endocrinol.* 288, 113359.

HERD, R. M. (1989): Serum cortisol and "stress" in cattle. *Aust. Vet. J.* 66, 341-342.

HOFFMAN, M. C., K. D'ANNA-HERNANDEZ, P. BENITEZ, R. G. ROSS and M. L. LAUDENSLAGER (2017): Cortisol during human fetal life: Characterization of a method for processing small quantities of newborn hair from 26 to 42 weeks gestation. *Dev. Psychobiol.* 59, 123-127.

HOLLANDERS, J. J., B. VAN DER VOORN, N. KIEVIET, K. M. DOLMAN, Y. B. DE RIJKE, E. L. T. VAN DEN AKKER, J. ROTTEVEEL, A. HONIG and M. J. J. FINKEN (2017): Interpretation of glucocorticoids in neonatal hair: A reflection of intrauterine glucocorticoid regulation? *Endocr. Connect.* 6, 692-699.

JELINEK, F. and R. KONECNY (2011): Adrenal glands of slaughtered bulls, heifers and cows: a histological study. *Anat. Histol. Embryol.* 40, 28-34.

JENSEN PEÑA, C., C. MONK and F. A. CHAMPAGNE (2012): Epigenetic effects of prenatal stress on 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS One* 7, e39791.

KAHL, K. G., U. SCHWEIGER, K. PARS, A. KUNIKOWSKA, M. DEUSCHLE, M. GUTBERLET, R. LICHTINGHAGEN, S. BLEICH, K. HÜPER and D. HARTUNG (2015): Adrenal gland volume, intra-abdominal and pericardial adipose tissue in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 58, 1-8.

KAPOOR, A. and S. G. MATTHEWS (2005): Short periods of prenatal stress affect growth, behaviour and hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in male guinea pig offspring. *J. Physiol.* 566, 967-977.

KAPOOR, A., E. DUNN, A. KOSTAKI, M. H. ANDREWS and S. G. MATTHEWS (2006): Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J. Physiol.* 572.1, 31-44.

KAPOOR, A., G. R. LUBACH, T. E. ZIEGLER and C. L. COE (2016): Hormone levels in neonatal hair reflect prior maternal stress exposure during pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 66, 111-117.

KELLER-WOOD, M., X. FENG, C. E. WOOD, E. RICHARDS, R. V. ANTHONY, G. E. DAHL and S. TAO (2014): Elevated maternal cortisol leads to relative maternal hyperglycemia and increased stillbirth in ovine pregnancy. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 307, R405-R413.

KERZNER, L. S., B. S. STONESTREET, K. Y. WU, G. SADOWSKA and M. P. MALEE (2002): Antenatal dexamethasone: effect on ovine placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression and fetal growth. *Pediatr. Res.* 52, 706-712.

KHAN, A. A., A. RODRIGUEZ, M. KAAKINEN, A. POUTA, A. L. HARTIKAINEN and M. R. JARVELIN (2011): Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birth-weight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 25, 20-36.

KOKO, V., J. DJORDJEVIAE, G. CVIJIAE and V. DAVIDOVIAE (2004): Effect of acute heat stress on rat adrenal glands: a morphological and stereological study. *J. Exp. Biol.* 207, 4225-4230.

KURTOĞLU, S., D. SARICI, M. A. AKIN, G. DAAR, L. KORKMAZ and Ş. MEMUR (2011): Fetal adrenal suppression due to maternal corticosteroid use: Case report. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 3, 160-162.

LAY, D. C., R. D. RANDEL, T. H. FRIEND, J. A. CARROLL, T. H. WELSH, O. C. JENKINS, D. A. NEUENDORFF, D. M. BUSHONG and G. M. KAPP (1997): Effects of prenatal stress on the fetal calf. *Domest. Anim. Endocrinol.* 14, 73-80.

LESAGE, J., B. BLONDEAU, M. GRINO, B. BRÉANT and J. P. DUPOUY (2001): Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology* 142, 1692-1702.

LOYACANO, A. F., J. C. WILLIAMS, J. GURIE and A. A. DEROSA (2002): Effect of gastrointestinal nematode and liver fluke infections on weight gain and reproductive performance of beef heifers. *Vet. Parasitol.* 107, 227-234.

- LUDESCHER, B., A. NAJIB, S. BAAR, J. MACHANN, F. SCHICK, G. BUCHKREMER, C. D. CLAUSSEN and G. W. ESCHWEILER (2008): Increase of visceral fat and adrenal gland volume in women with depression: preliminary results of a morphometric MRI study. *Int. J. Psychiatry Med.* 38, 229-240.
- LUMNITZ, M. S. (2017): Qualitativ-histologische und quantitativ-stereologische Veränderungen der Nebennieren bei Equiden. Dissertation, Universität München.
- LUNDBORG, G. K., P. A. OLTENACU, D. O. MAIZON, E. C. SVENSSON and P. G. LIBERG (2003): Dam-related effects on heart girth at birth, morbidity and growth rate from birth to 90 days of age in Swedish dairy calves. *Prev. Vet. Med.* 60, 175-190.
- LUOMA, I., T. TAMMINEN, P. KAUKONEN, P. LAIPPALA, K. PUURA, R. SALMELIN and F. ALMQVIST (2001): Longitudinal study of maternal depressive symptoms and child well-being. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 1367-1374.
- MAIBAM, U., S. V. SINGH, A. K. SINGH, S. KUMAR and R. C. UPADHYAY (2014): Expression of skin color genes in lymphocytes of Karan Fries cattle and seasonal relationship with tyrosinase and cortisol. *Trop. Anim. Health Prod.* 46, 1155-1160.
- MAIRESSE, J., J. LESAGE, C. BRETON, B. BRÉANT, T. HAHN, M. DARNAUDÉRY, S. L. DICKSON, J. SECKL, B. BLONDEAU, D. VIEAU, S. MACCARI and O. VILTART (2007): Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 292, E1526-E1533.
- MANENSCHIJN, L., R. G. VAN KRUYSSBERGEN, F. H. DE JONG, J. W. KOPER and E. F. VAN ROSSUM (2011): Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, E1862-E1865.
- MANENSCHIJN, L., L. SCHAAP, N. M. VAN SCHOOR, S. VAN DER PAS, G. M. PEETERS, P. LIPS, J. W. KOPER and E. F. VAN ROSSUM (2013): High long-term cortisol levels, measured in scalp hair, are associated with a history of cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 2078-2083.
- MARTI, S., D. M. MELÉNDEZ, E. A. PAJOR, D. MOYA, D. GELLATLY, E. D. JANZEN and K. S. SCHWARTZKOPF-GENSWEIN (2018): Effect of a single dose of subcutaneous meloxicam prior to band or knife castration in 1-wk-old beef calves: II. Inflammatory response and healing. *J. Anim. Sci.* 96, 4136-4148.
- MASTORAKOS, G. and I. ILIAS (2003): Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 997, 136-149.
- MEINECKE, B. (2000): Placentarstoffwechsel. In: *Physiologie der Haustiere*. Hrsg. W. von Engelhardt und G. Breves, 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 513.
- MEWES, R., H. REICH, N. SKOLUDA, F. SEELE and U. M. NATER (2017): Elevated hair cortisol concentrations in recently fled asylum seekers in comparison to permanently settled immigrants and non-immigrants. *Transl. Psychiatry* 7, e1051.

- MEYER, J. S. and M. A. NOVAK (2012): Minireview: Hair cortisol: A novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinology* 153, 4120-4127.
- MICHEL, N. F. (2016): Cortisolbestimmung im Haar von Kühen im Verlauf eines Jahres. Masterthesis, Universität Zürich.
- MONTEIRO, A. P. A., S. TAO, I. M. T. THOMPSON and G. E. DAHL (2016): In utero heat stress decreases calf survival and performance through the first lactation. *J. Dairy Sci.* 99, 8443-8450.
- MONTILLO, M., A. COMIN, M. CORAZZIN, T. PERIC, M. FAUSTINI, M. C. VERONESI, S. VALENTINI, M. BUSTAFFA and A. PRANDI (2014): The effect of temperature, rainfall and light conditions on hair cortisol concentrations in newborn foals. *J. Equine Vet. Sci.* 34, 774-778.
- NEPOMNASCHY, P. A., K. B. WELCH, D. S. McCONNELL, B. S. LOW, B. I. STRASSMANN and B. G. ENGLAND (2006): Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 103, 3938-3942.
- OTTEN, W., E. KANITZ, D. COURET, I. VEISSIER, A. PRUNIER and E. MERLOT (2010): Maternal social stress during late pregnancy affects hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain neurotransmitter systems in pig offspring. *Domest. Anim. Endocrinol.* 38, 146-156.
- PALME, R., C. ROBIA, W. BAUMGARTNER and E. MÖSTL (2000): Transport stress in cattle as reflected by an increase in faecal cortisol metabolite concentrations. *Vet. Rec.* 146, 108-109.
- PERIC, T., A. COMIN, M. CORAZZIN, M. MONTILLO, A. CAPPÀ, G. CAMPANILE and A. PRANDI (2013): Short communication: hair cortisol concentrations in Holstein-Friesian and crossbreed F1 heifers. *J. Dairy Sci.* 96, 3023-3027.
- PLASSE, D., A. C. WARNICK, R. E. REESE and M. KOGER (1968): Reproductive behavior of *Bos indicus* females in a subtropical environment. II. Gestation length in Brahman cattle. *J. Anim. Sci.* 27, 101-104.
- RAHMAN, A., Z. IQBAL, J. BUNN, H. LOVEL and R. HARRINGTON (2004): Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness: a cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 946-952.
- RAKERS, F., S. RUPPRECHT, M. DREILING, C. BERGMEIER, O. W. WITTE and M. SCHWAB (2017): Transfer of maternal psychosocial stress to the fetus. *Neurosci. Biobehav. Rev.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.019>
- RUBIN, R. T., J. J. PHILLIPS, T. F. SADOW and J. T. McCracken (1995): Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 213-218.

- RUSSELL, E., C. KIRSCHBAUM, M. L. LAUDENSLAGER, T. STALDER, Y. DE RIJKE, E. F. VAN ROSSUM, S. VAN UUM and G. KOREN (2015): Toward standardization of hair cortisol measurement: results of the first international interlaboratory round robin. *Ther. Drug. Monit.* 37, 71-75.
- SANDMAN, C. A., L. GLYNN, C. D. SCHETTER, P. WADHWA, T. GARITE, A. CHICZ-DEMET and C. HOBEL (2006): Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): priming the placental clock. *Peptides* 27, 1457-1463.
- SARKAR, P., K. BERGMAN, T. G. O'CONNOR and V. GLOVER (2008): Maternal antenatal anxiety and amniotic fluid cortisol and testosterone: possible implications for foetal programming. *J. Neuroendocrinol.* 20, 489-496.
- SCHNEIDER H., H. HELMER und P. HUSSLEIN (2016): Physiologie und Pathologie des Geburtsbeginns. In: Die Geburtshilfe. Hrsg. H. Schneider, P. Husslein, K. T. Schneider, 5. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 634-635.
- SECKL, J. R. (2004): Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur. J. Endocrinol.* 151 (Suppl. 3), U49-U62.
- SKOLUDA, N., L. DETTENBORN, T. STALDER and C. KIRSCHBAUM (2012): Elevated hair cortisol concentrations in endurance athletes. *Psychoneuroendocrinology* 37, 611-617.
- SMOLLICH, A. und G. MICHEL (1992): Mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere, 2. Auflage. Gustav Fischer Verlag, Jena-Stuttgart.
- STALDER, T., C. KIRSCHBAUM, K. HEINZE, S. STEUDTE, P. FOLEY, A. TIETZE and L. DETTENBORN (2010): Use of hair cortisol analysis to detect hypercortisolism during active drinking phases in alcohol-dependent individuals. *Biol. Psychol.* 85, 357-360.
- STEPHEN, J. M. and R. A. LEDGER (2006): A longitudinal evaluation of urinary cortisol in kennelled dogs, *Canis familiaris*. *Physiol. Behav.* 87, 911-916.
- STEUDTE, S., I. T. KOLASSA, T. STALDER, A. PFEIFFER, C. KIRSCHBAUM and T. ELBERT (2011): Increased cortisol concentrations in hair of severely traumatized Ugandan individuals with PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1193-1200.
- STEUDTE, S., C. KIRSCHBAUM, W. GAO, N. ALEXANDER, S. SCHÖNFELD, J. HOYER and T. STALDER (2013): Hair cortisol as a biomarker of traumatization in healthy individuals and posttraumatic stress disorder patients. *Biol. Psychiatry* 74, 639-646.
- STIRNIMANN, M. (2017): Untersuchung der Nebennieren von Schlachtkühen mit verschiedenen Erkrankungen. Masterthesis, Universität Zürich.
- STIRRAT, L. I., B. G. SENGERS, J. E. NORMAN, N. Z. M. HOMER, R. ANDREW, R. M. LEWIS and R. M. REYNOLDS (2018): Transfer and metabolism of cortisol by the isolated perfused human placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103, 640-648.

SUGIURA-OGASAWARA, M., T. A. FURUKAWA, Y. NAKANO, S. HORI, K. AOKI and T. KITAMURA (2002): Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum. Reprod.* 17, 2580-2584.

TALLO-PARRA, O., A. CARBAJAL, L. MONCLÚS, X. MANTECA and M. LOPEZ-BEJAR (2018): Hair cortisol and progesterone detection in dairy cattle: interrelation with physiological status and milk production. *Domest. Anim. Endocrinol.* 64, 1-8.

TAO, S., A. P. MONTEIRO, I. M. THOMPSON, M. J. HAYEN and G. E. DAHL (2012): Effect of late-gestation maternal heat stress on growth and immune function of dairy calves. *J. Dairy Sci.* 95, 7128-7136.

UETAKE, K., K. AKIYAMA and T. TANAKA (2014): Relationship between stress levels of the antepartum cow and her newborn calf. *Anim. Sci. J.* 85, 81-84.

ULLMANN, E., A. BARTHEL, K. PETROWSKI, T. STALDER, C. KIRSCHBAUM and S. R. BORNSTEIN (2016): Pilot study of adrenal steroid hormones in hair as an indicator of chronic mental and physical stress. *Sci. Rep.* 6, 25842.

VAN AKEN, M., J. OOSTERMAN, T. VAN RIJN, M. FERDEK, G. RUIGT, T. KOZICZ, D. BRAAT, A. PEETERS and A. NAP (2018): Hair cortisol and the relationship with chronic pain and quality of life in endometriosis patients. *Psychoneuroendocrinology* 89, 216-222.

VAN DEN BERGH, B. R. and A. MARCOEN (2004): High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Dev.* 75, 1085-1097.

VAN DEN BERGH, B. R., M. MENNES, V. STEVENS, J. VAN DER MEERE, N. BÖRGER, P. STIERS, A. MARCOEN and L. LAGAE (2006): ADHD deficit as measured in adolescent boys with a continuous performance task is related to antenatal maternal anxiety. *Pediatr. Res.* 59, 78-82.

VAN DER VOORN, B., J. J. HOLLANDERS, N. KIEVIET, K. M. DOLMAN, Y. B. DE RIJKE, E. F. C. VAN ROSSUM, J. ROTTEVEEL, A. HONIG and M. J. J. FINKEN (2019): Maternal stress during pregnancy is associated with decreased cortisol and cortisone levels in neonatal hair. *Horm. Res. Paediatr.* 90, 299-307.

VAN UUM, S. H., B. SAUVÉ, L. A. FRASER, P. MORLEY-FORSTER, T. L. PAUL and G. KOREN (2008): Elevated content of cortisol in hair of patients with severe chronic pain: a novel biomarker for stress. *Stress* 11, 483-488.

VINET, É., C. A. PINEAU, A. E. CLARKE, S. SCOTT, É. FOMBONNE, L. JOSEPH, R. W. PLATT and S. BERNATSKY (2015): Increased risk of autism spectrum disorders in children born to women with systemic lupus erythematosus: Results from a large population-based cohort. *Arthritis Rheumatol.* 67, 3201-3208.

WADHWA, P. D. (2005): Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology* 30, 724-743.

WAN, H., C. ZHANG, H. LI, S. LUAN and C. LIU (2018): Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97, e9438.

WEINSTOCK, M. (2008): The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1073-1086.

WESTER, V. L. and E. F. VAN ROSSUM (2015): Clinical applications of cortisol measurements in hair. *Eur. J. Endocrinol.* 173, M1-M10.

WHITTLE, W. L., F. A. PATEL, N. ALFAIDY, A. C. HOLLOWAY, M. FRASER, S. GYOMOREY, S. J. LYE, W. GIBB and J. R. CHALLIS (2001): Glucocorticoid regulation of human and ovine parturition: the relationship between fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and intrauterine prostaglandin production. *Biol. Reprod.* 64, 1019-1032.

WIEST, A. M. R. (2018): Haarcortisolkonzentrationen bei Kälbern verschiedener Produktionslabels und bei solchen mit und ohne Bronchopneumonie. Dissertation, Universität Zürich.

WILSON, S. C., L. R. FELL, I. G. COLDITZ and D. P. COLLINS (2002): An examination of some physiological variables for assessing the welfare of beef cattle in feedlots. *Animal Welfare* 11, 305-316.

WRIGHT, R. J., C. M. VISNESS, A. CALATRONI, M. H. GRAYSON, D. R. GOLD, M. T. SANDEL, A. LEE-PARRITZ, R. A. WOOD, M. KATTAN, G. R. BLOOMBERG, M. BURGER, A. TOGIAS, F. R. WITTER, R. S. SPERLING, Y. SADOVSKY and J. E. GERN (2010): Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 182, 25-33.

YEHUDA, R., S. M. ENGEL, S. R. BRAND, J. SECKL, S. M. MARCUS and G. S. BERKOWITZ (2005): Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4115-4118.

ZIJLMANS, M. A., K. KORPELA, J. M. RIKSEN-WALRAVEN, W. M. DE VOS and C. DE WEERTH (2015): Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 53, 233-245.

## 9. Anhang

### 9.1. Anhang 1 (Gruppe 2)

64

Nr.	Name Kuh KG-Nr.	Signale- ment <sup>1</sup> Tr.monat <sup>2</sup>	Erkrankungen der Kuh	Vorbericht und Behandlung zu Hause <sup>3</sup>	Therapie Tierspital <sup>3</sup> (Behandlungstage)	Aufent- halt Tier- spital & Verbleib <sup>4</sup>	Kalbung	Haarcortisol- konzentration (pg/mg)	
								Kuh	Kalb
1	Fabia 2244449	K, 5 J, 9 Mt	Ehrlichiose, starker Kriebelmückenbefall, Magendarmparasitose, Rusterholz'sche Sohlengeschwüre	Mehrmals festlegen, Abmagerung	Engemycin (5) Antimine (2) Klauverband Spurenelemente (8) Eprinex	10.- 17.8.16 NH	16.08.16	0.7	17.96
2	Elena 2244197	B, 3 J, 9 Mt	12 cm lange Wunde am Metatarsus links, Knochen freiliegend, eitrig infiziert, Tarsus links angefüllt	1.8.16 Verletzung Procacillin Marbocyl Rifen	Wundrevision Procacillin (7) Vetagent (3) Rifen (2)	3.-26.8.16 NH	25.08.16	0.6	34.36
3	Bonanza 2244260	HF, 5 J, 8 Mt	LLV, 20x20 cm grosser Abszess Glutealmuskulatur links	30.7.16 Schwellung am Oberschenkel 2.8.16 LLV Buscopan Finadyne	Clamoxyl (4) Finadyne (2) Cobactan (13) Labmagen-OP Spaltung Abszess Wundtoilette	5.8-5.9.16 NH	31.08.16	1.3	18.37
4	Fany 2245878	B, 2 J, 8 Mt	Chronische Krongelenkinfektion, Tendovaginitis der gemeinsamen Fesselbeugesehnenscheide	Verletzung 25.8.16 Procacillin	Klauenamputation Procacillin (14) Rifen (5)	16.9.- 15.10.16 NH	13.10.16	1.1	12.39



## Fortsetzung Anhang 1 (Gruppe 2)

Nr.	Name Kuh KG-Nr.	Signale- ment <sup>1</sup> Tr.monat <sup>2</sup>	Erkrankungen der Kuh	Vorbericht und Behandlung zu Hause <sup>3</sup>	Therapie Tierspital <sup>3</sup> (Behandlungstage)	Aufent- halt Tier- spital & Verbleib <sup>4</sup>	Kalbung	Haarcortisol- konzentration (pg/mg)	
								Kuh	Kalb
5	Lea 2246507	SF, 5 J, 8 Mt	FK-Peritonitis, Downer-Cow- Syndrom	25.9.16 reduzierte Fresslust Cobiotic Dolovet Magnet	Clamoxyl (8)	3.10- 1.11.16 S	01.11.16	1.7	7.72
6	Milly 2247561	B, 5 J, 6.5 Mt	FK-Peritonitis, Fasziolose	Rezidivierend leicht gebläht, red. Fresslust seit 29.10.16 Procacillin	Clamoxyl (4) Finadyne (3) Cobactan (9) Endex (1)	4.- 18.11.16 NH	18.02.17	0.6	39.78
7	Leonie 2249373	B, 3 J, 8 Mt	Komplizierter Klauendefekt mit septischer Klauen- und Kronge- lenkarthritis, fibrinöse Tendovaginitis, Phlegmone	Lahmheit seit 1.1.17 Excenel Synolux Cobiotic Metacam	Klauenamputation Procacillin (10) Rifen (3)	11.1.- 12.2.17 E	10.02.17	0.8	19.42
8	Sonja 2249405	B, 4 J, 8 Mt	Eitrig abszedierende Peritonitis	Engemycin Powerflox	Clamoxyl (10) Finadyne (3)	12.- 23.1.17 NH	17.02.17	4.1	34.72
9	Gloria 2250577	K, 7 J, 9 Mt	FK-Peritonitis, Perikarditis, Fasziolose	Rifen	Dinolitic (1)	26.- 27.2.17 S	27.02.17	2.4	9.41
10	Viola 2250371	B, 6 J, 8 Mt	Sohlenspitzendefekt hinten beid- seits eitrig infiziert	Unbekannte Anti- biose	Defekte ausge- schnitten Procacillin (5) Rifen (3)	18.2- 15.3.17 NH	10.03.17	1.1	29.08

## Fortsetzung Anhang 1 (Gruppe 2)

Nr.	Name Kuh KG-Nr.	Signale- ment <sup>1</sup> Tr.monat <sup>2</sup>	Erkrankungen der Kuh	Vorbericht und Behandlung zu Hause <sup>3</sup>	Therapie Tierspital <sup>3</sup> (Behandlungstage)	Aufent- halt Tier- spital & Verbleib <sup>4</sup>	Kalbung	Haarcortisol- konzentration (pg/mg)	
								Kuh	Kalb
11	Lea 2251513	B, 5 J, 9 Mt	B-Zelllymphom, Thymusleukose	Unbekannte Anti- biose Vetalgin	Keine	30.- 31.3.17 S	31.03.17	0.25	7.20
12	Karin 2252670	B, 9 J, 8.5 Mt	Fibrinöse Gonitis hinten rechts	Stützbeinlahmheit seit 30.4.17 Cobiotic Dolovet	Dexadreson (3)	8.5.- 12.5.17 E	12.05.17	0.0	0.25
13	Monika 2207455	B, 7 J, 9 Mt	Eitrig hohle Wand und Doppel- sohle mit Knochenbeteiligung Mastitis (Grampositive Kokken)	Keine	Klauenamputation Procacillin (7) Neo-M (3) Rifen (1) Ketoprosol (2)	1.-16.6.17 S	02.06.17	3.1	10.39
14	Diana 2251957	K, 5 J, 7 Mt	Lokale abszedierende Peritonitis	9.4.17 Fieber, red. Fresslust Procacillin	Clamoxyl (10)	13.- 25.4.17 NH	12.07.17	0.25	46.70
15	Gina-F 2252482	SF, 4 J, 7 Mt	Komplizierte eitrig hohle Wand, Tendovaginitis Fesselbeugeseh- nenscheide	Lahmheit seit 3W Dolovet	Klauenamputation Procacillin (7) Rifen (2)	2.-18.5.17 NH	03.08.17	0.8	38.77
16	Jamai- ka 2256172	B, 3 J, 8.5 Mt	Dermatitis nodosa, septische Tendovaginitis gemeinsame Fes- selbeugesehnenscheide vorne links	Norocillin Rimadyl	Drainage Procacillin (5) Ketoprosol (2) Dexadreson (4)	16- 25.8.17 NH	30.08.17	0.6	ZW1: 2.59 ZW2: 2.10
17	Rina 2256665	B, 3 J, 8.5 Mt	Septische Fesselgelenkarthritis	Verletzung vor 1 Mt Cobiotic Tylan Finadyne	Dexadreson (2)	31.8- 5.9.17 E	05.09.17	0.25	0.25

Nr.	Name Kuh KG-Nr.	Signale- ment <sup>1</sup> Tr.monat <sup>2</sup>	Erkrankungen der Kuh	Vorbericht und Behandlung zu Hause <sup>3</sup>	Therapie Tierspital <sup>3</sup> (Behandlungstage)	Aufent- halt Tier- spital & Verbleib <sup>4</sup>	Kalbung	Haarcortisol- konzentration (pg/mg)	
								Kuh	Kalb
18	Zola 2255713	B, 2 J, 8.5 Mt	Aktinomykose	Seit 6 Mt Fistel Unterkiefer	Keine, Kalbung abwarten, dann schlachten	2.8.17 NH	04.09.17	0.8	31.95
19	Fiona 2256315	B, 5 J, 8 Mt	Kompliziertes Rusterholz'sches Sohlengeschwür mit Osteitis des Klauen- und Sesambeins, Arthri- tis des Klauengelenks	18.8.17 Klauenge- schwür Dolovet	Klauenamputation Procacillin (23) Ketoprosol (3) Rifen (3) Dolovet Dexadreson (3)	21.8- 21.9.17 E	18.09.17	0.6	0.49
20	Beldona 2253687	SF, 5 J, 7 Mt	Hyperplasia interdigitalis hinten rechts, Rusterholz'sches Sohlen- geschwür Aussenklaue hinten links	Seit 2 J Limax, Lahmheit	Limaxresektion Ausschneiden Klaue Lokal Tetrazyklin- Spray	6.-30.6.17 NH	15.08.17	0.7	32.55
21	Kate 2256123	B, 3 J, 8 Mt	Komplizierte eitrig hohle Wand mit Klauengelenkarthritis	Vor 3W Schwel- lung Gliedmasse Betamox Dolovet Vetagent	Klauenamputation Procacillin (8) Ketoprosol (3)	15.8- 2.9.17 NH	01.10.17	1.3	29.30

<sup>1</sup> Signalement, Rasse: B Braunvieh; HF Holstein Friesian; SF Schweizer Fleckvieh (umfasst Rotfleck, Simmentaler und Red Holstein); K Gebrauchs Kreuzung; J Jahre (Alter in Jahren)

<sup>2</sup> Trächtigkeitsmonat bei Klinikeintritt: X Monate trächtig (Mt)

<sup>3</sup> Medikamente Markenname (Wirkstoff): Engemycin (Oxytetracyclin), Antimine (Mepyramine Maleate), Eprinex (Eprinomectin), Procacillin (Penicillin G-Procaïn), Marbocyl (Marbofloxacin), Rifen, Dolovet, Ketoprosol (Ketoprofen), Clamoxyl, Betamox (Amoxicillin), Cobactan (Cefquinom), Buscopan (Butylscopolamin), Finadyne (Flunixin), Dexadreson (Dexamethason), Vetagent (Gentamicin), Powerflox (Enrofloxacin), Norocillin (Benzylpenicillin, Penicillin G-Procaïn), Cobiatic (Dihydrostreptomycin, Penicillin G-Procaïn), Tylan (Tylosin)

<sup>4</sup> Verbleib der Kuh: NH nach Hause entlassen; E Euthanasie; S Schlachtung

Fortsetzung Anhang 1 (Gruppe 2)

Abkürzungen: ZW Zwilling; LLV Linksseitige Labmagenverlagerung; FK-Peritonitis Fremdkörper-Peritonitis; Red. reduziert; Mt Monat; J Jahr;  
W Woche

## 9.2. Anhang 2 (Gruppe 3)

Nr.	Name Kuh KG-Nr.	Signale- ment <sup>1</sup>	Erkrankungen der Kuh	Therapie <sup>2</sup>	Kalbung	Haarcortisolkonzentration (pg/mg)	
						Kuh	Kalb
1	Rubina 2244679	H, 6 J	Mastitis ( <i>Streptococcus uberis</i> ) 17.8.16	Erst nach Geburt	17.08.16	0.62	11.9
2	Violetta 2244749	SF, 4 J	Dermatitis interdigitalis (seit Mai 16, bei Geburt noch nicht ganz verheilt)	Lokal Tetrazyk- lin-Spray	19.08.16	1.84	37.3
3	Joli 2245118	B, 2 J	Bestandesprobleme Fasziolose, Räude (Jan. 16)	Endex 20.11.15 Hapadex 1.4.16 Sebacil Jan. 16	26.08.16	0.25	41.5
4	Miss 58 2245646	A, 11 J	Keine	Keine	10.09.16	0.25	25.4
5	Eva 2245663	HF, 6 J	Rezidivierende Klauenprobleme 5./6. Trächtigkeitsmonat	Lokal Schärsalbe Jodsalbe	10.09.16	2.53	48.4
6	Samba 2245689	B, 2 J	Keine	Keine	11.09.16	0.25	68.1
7	Luana 2245698	SF, 3 J	Keine	Keine	11.09.16	0.25	23.6
8	Calanda 2245716	B, 3 J	Keine	Keine	12.09.16	0.25	21.8
9	Beverly 2245744	K, 2 J	Keine	Keine	13.09.16	0.46	64.7
10	Theres 2246270	SF, 2 J	Keine	Keine	26.09.16	0.25	34.3
11	1382 2246490	SF, 4 J	Keine	Keine	03.10.16	0.78	26.7
12	Sharon 2246520	HF, 2 J	Keine	Keine	03.10.16	0.69	34.3

## Fortsetzung Anhang 2 (Gruppe 3)

Nr.	Name Kuh KG-Nr.	Signale- ment <sup>1</sup>	Erkrankungen der Kuh	Therapie <sup>2</sup>	Kalbung	Haarcortisolkonzentration (pg/mg)	
						Kuh	Kalb
13	Dunia 2246569	SF, 3 J	Keine	Keine	04.10.16	0.25	29.5
14	Hermine 2246717	G, 2 J	Keine	Keine	10.10.16	0.25	30.6
15	Lisa 2246700	HF, 10 J	Keine	Keine	10.10.16	0.63	34.4
16	Iris 2246847	B, 9 J	Keine	Keine	13.10.16	0.50	24.9
17	Persephone 2248061	B, 9 J	Keine	Keine	21.11.16	0.49	22.6
18	Ryana 2248087	HF, 4 J	Keine	Keine	21.11.16	0.59	15.6
19	Bruna 2248243	B, 7 J	2 Wochen vor Kalben Mastitis an 2 Vierteln	Gentapen intra- mammär	25.11.16	0.53	19.5
20	Gloria 2248247	B, 2 J	Mastitis C ( <i>Streptococcus uberis</i> ) 25.11.16	Neo-M Finadyne	25.11.16	0.47	48.1
21	Libelle 2248259	HF, 3 J	Hohe Zellzahlen auf 2 Vierteln Juli/Aug; andere Staph. am Tierspital diagnostiziert	Homöopathie	26.11.16	0.81	12.6
22	Rika 2248415	HF, 4 J	Mortellaro, Lahmheit, Treponemen infizierte Doppelsohle	Tetrazyklin-Spray	01.12.16	1.28	59.3
23	Emilie 2248497	B, 9 J	Keine	Keine	05.12.16	1.66	89.9
24	Rezia 2248482	B, 2 J	Galtmastitis Viertel C ( <i>T. pyogenes</i> )	Advocid Peracef Finadyne	04.12.16	0.45	28.6
25	Babette 2248869	HF, 4 J	Keine	Keine	22.12.16	0.58	25.8
26	Venise 2249281	A, 3 J	Keine	Keine	08.01.17	0.66	25.4

## Fortsetzung Anhang 2 (Gruppe 3)

Nr.	Name Kuh KG-Nr.	Signale- ment <sup>1</sup>	Erkrankungen der Kuh	Therapie <sup>2</sup>	Kalbung	Haarcortisolkonzentration (pg/mg)	
						Kuh	Kalb
27	Muba 2249465	B, 2 J	20.12.17 Durchfall, Rinderrippe im Bestand	Keine	14.01.17	0.61	59.0
28	Eva 2249539	SF, 6 J	Keine	Keine	15.04.17	0.59	16.8
29	Noraja 2249574	SF, 7 J	Keine	Keine	19.01.17	0.58	ZW1: 6.2 ZW2: 5.0
30	Virana 2249608	SF, 7 J	Andere Staph. D, subklinisch	Keine	20.01.17	0.25	28.0
31	Baccardi 2250532	HF, 5 J	22.2.17 Ketose, 24.2.17 LLV, Dermatitis digitalis hinten rechts; 26.2.17 Galtmastitis ( <i>C. proteus</i> )	Omentopexie, Klauenpflege Konstigmin Finadyne Procacillin Advocid Peracef	24.02.17	0.57	8.0
32	Sindi 2250904	B, 6 J	Lahmheit vor 3Mt, Wandriss	Klotz	08.03.17	0.98	38.3
33	Willma 2251051	B, 2 J	Keine	Keine	13.03.17	0.25	35.2
34	Ronja 2252491	B, 7 J	Keine	Geburtseinleitung mit Dexadreson	02.05.17	0.25	30.5
35	Elora 2252887	SF, 2 J	Keine	Keine	14.05.17	0.25	60.6
36	Elsa 2253108	SF, 2 J	Gerötete Augen 4 Tage vor Geburt	Keine	20.05.17	0.48	39.6
37	Ursina 2253116	SF, 3 J	Keine	Keine	21.05.17	Fehlend	18.0
38	Emily 2253403	B, 5 J	Red. AZ, red. Fresslust, vermehrtes Liegen 2 Tage vor Geburt	Keine	29.05.17	0.25	66.4

## Fortsetzung Anhang 2 (Gruppe 3)

Nr.	Name Kuh KG-Nr.	Signale- ment <sup>1</sup>	Erkrankungen der Kuh	Therapie <sup>2</sup>	Kalbung	Haarcortisolkonzentration (pg/mg)	
						Kuh	Kalb
39	Mouchette 2253871	SF, 8 J	Keine	Keine	11.06.17	0.54	59.5
40	Delvina 2253940	K, 8 J	Keine	Keine	12.06.17	0.25	24.6
41	Wera 2253980	B, 8 J	Keine	Keine	13.06.17	0.53	47.3
42	Jamaika 2254436	B, 3 J	Keine	Keine	25.06.17	2.32	23.2
43	Fabiola 2255816	SF, 4 J	Keine	Keine	05.08.17	0.50	44.4
44	Gilda 2255825	SF, 4 J	Lahmheit 1 Mt vor Geburt, Klauen- geschwür durch Besitzer ausge- schnitten	Keine	05.08.17	0.79	ZW1: 27.0 ZW2: 29.6
45	R19Petra 2256091	A, 2 J	Lahmheit durch Zwischenklauen- warze 1.5 Mt vor Geburt, durch Be- sitzer ausgeschnitten	Lokal Teersalbe	14.08.17	0.60	36.4
46	Mercedes 2256083	SF, 3 J	Keine	Keine	14.08.17	0.25	33.7
47	Edelweiss 2256155	B, 6 J	Klauengeschwür, keine Lahmheit, 3 Mt vor dem Kalben	Keine	16.08.17	0.75	27.0
48	Berni 2256856	G, 8 J	2 Tage vor Geburt Galtviertel ( <i>T. pyogenes</i> ), Klauenrehe	Cobactan Betamox	06.09.17	0.25	31.9
49	Griglä 2257024	P, 2 J	Keine	Keine	11.09.17	0.68	43.3



## Fortsetzung Anhang 2 (Gruppe 3)

<sup>1</sup> Signalement, Rasse: Siehe Anhang 1. Zusätzlich: G Grauvieh; P Pustertaler Sprinzen; A Angus; J Jahre (Alter in Jahren)

<sup>2</sup> Medikamente Markenname (Wirkstoff): Siehe Anhang 1. Zusätzlich: Endex (Levamisol, Triclabendazol), Hapadex (Netobimin), Schärsalbe = Klauenwarzensalbe (Kupfersulfat, Nadelholztee, Terpentinöl), Gentapen (Gentamicin, Penicillin G-Procain), Neo-M (Neomycin, Penicillin G-Procain, Retinol), Advocid (Danofloxacin), Peracef (Cefoperazon), Konstigmin (Neostigmin)

Abkürzungen: Siehe Anhang 1. Zusätzlich: Staph. Staphylococcus; Red. AZ reduzierter Allgemeinzustand

## **10. Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlich bei allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere:

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Ueli Braun für die Vergabe dieses Themas, die freundliche Betreuung, die schnelle Beantwortung meiner Fragen und die Korrektur dieser Arbeit.

Frau PD Dr. Tina Binz für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. Markus Baumgartner, Frau PD Dr. Tina Binz und den Mitarbeiterinnen des Zentrums für Forensische Haaranalytik des Instituts für Rechtsmedizin für die Bestimmung der Cortisolkonzentrationen im Haar.

Frau Dr. Monika Hilbe und ihren Laborantinnen für die Erstellung der histologischen Schnitte und die Hilfe bei deren Interpretation.

Herrn Prof. Dr. Franco Guscelli, Institut für Veterinärpathologie für das Einscannen der histologischen Schnitte.

Frau Daniela Keller, Statistik und Beratung, D-97273 Kürnach, für die Hilfe mit der statistischen Auswertung meiner Daten.

Herrn Kaspar Luthiger für die Haarprobenentnahme bei Kälbern und Kühen am Stigenhof.

Herrn Harald Gabriel und Herrn Paul Müller für die Hilfe bei der Nebennierenentnahme.

Den 72 Landwirten, die ihre Kühe und Kälber für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Meinen Eltern Denise und Hansjürg Schubnell, die mich bei der Verwirklichung meiner Träume immer unterstützt haben.

Meinem Freund Stefan Faas für die Geduld und die moralische Unterstützung.

## 11. Curriculum Vitae

Vorname Name	Fabienne Schubnell
Geburtsdatum	30.06.1989
Geburtsort	Zürich ZH
Nationalität	Schweiz
Heimatort	Winterthur ZH

### Schulausbildung

08/1996 – 07/2002	Primarschule Hofacker in Rickenbach ZH, Schweiz
08/2002 – 07/2005	Sekundarschule Bungert in Rickenbach ZH, Schweiz
08/2005 – 09/2009	Kantonsschule Im Lee, Winterthur, Schweiz

### Höchster Schulabschluss

04.09.2009	Matura, Kantonsschule im Lee, Winterthur, Schweiz
------------	---

### Studium

09/2009 – 12/2015	Veterinärmedizin, Universität Zürich, Zürich, Schweiz
-------------------	---

### Abschlussprüfung vet. med.

30.12.2015	Universität Zürich, Zürich, Schweiz
------------	-------------------------------------

### Anfertigung der Dissertation

08/2016 – 12/2020	unter Leitung von Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. h. c. Ueli Braun am Departement für Nutztiere der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich Vorsteher: Prof. Dr. med. vet. Heinrich Bollwein
-------------------	--

### Anstellungen nach Abschluss des veterinärmedizinischen Studiums

03/2016 – 04/2018	Assistentztierärztin, Departement für Nutztiere, Innere Medizin, Universität Zürich, Zürich, Schweiz
05/2018 – heute	Tierärztin, Fässler Grosstierpraxis AG, Stein AR, Schweiz